Anatomie pathologique générale

Fr. JAUBERT

MASSON

ABRÉGÉS DE MÉDECINE

ANATOMIE

- **Anatomie générale :** *J.P. Chevrel et coll.*
- **Neuro-anatomie.** *V. Meininger*

APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

- **Cardiologie.** *R. Rullière*

APPAREIL DIGESTIF

- **Gastro-entérologie.** *P. Fouet*
- **Hépatologie.** *P. Fouet*

APPAREIL RESPIRATOIRE

- **Épreuves fonctionnelles respiratoires.** *I. Brambilla et coll.*
- **Pneumologie.** *J. Chrétien, J. Marsac et coll.*

BIOCHIMIE – CHIMIE

- **Biochimie médicale.** *P. Boulanger, J. Polonovski et coll.*
- **Chimie générale :** *G. Germain et R. Mari.*
- **Chimie organique :** *V. Loppinet*

BIOLOGIE

- **Biologie animale et humaine P.C.E.M.1.** *G. Lucotte*
- **Biologie cellulaire.** *M. Maillet.*
- **Biologie du développement.** *A. Le Moigne*
- **Biologie générale.** *P. van Gansen*
- **Biologie moléculaire.** *G. Lucotte*
- **Constantes biologiques.** *R.D. Eastham*

BIOPHYSIQUE – PHYSIQUE

- **Biophysique.** *A. Bertrand, D. Ducassou et coll.*
- **Biophysique du neurone.** *M. Burgeat et D. Kayser.*
- **Biophysique des radiations.** *J. Dutreix, A. Desgrez et coll.*
- **Physique.** *C.R. Ernst et M. Gabriel.*

CANCÉROLOGIE

- **Cancérologie.** *J.L. Amiel et coll.*

DÉONTOLOGIE – MÉDECINE LÉGALE

- **Déontologie médicale.** *R. Villey*
- **Médecine légale.** *L. Roche et coll.*

DERMATOLOGIE

- **Dermato-allergologie de contact.** *G. Ducombs et coll.*
- **Dermatologie clinique et vénéréologie.** *R. Touraine et J. Revuz.*
- **Dermatologie professionnelle.** *J.M. Lachapelle*
- **Maladies sexuellement transmissibles.** *A. Siboulet*

ÉCONOMIE MÉDICALE

- **Économie du médicament.** *M. Tisseyre-Berry et F. Belaïsch-Scemama.*
- **Fiscalité des professions médicales et paramédicales.** *Ch. Gosserez*
- **Sociologie et économie médicales.** *Y. Pélicier et Ph. Mouchez.*

EMBRYOLOGIE

- **Biologie du développement.** *A. Le Moigne*
- **Embryologie médicale.** *J. Langman*

ENDOCRINOLOGIE

- **Endocrinologie.** *J. Hazard et L. Perlemuter.*

GÉNÉTIQUE

- **Génétique.** *J.L. Rossignol*

GÉRIATRIE – GÉRONTOLOGIE

- **Gériatrie clinique.** *G. Collin de l'Hortet et coll.*
- **Gérontologie.** *E. Martin et P. Junod.*
- **Psychogériatrie.** *Ch. Müller et coll.*

GYNÉCOLOGIE – OBSTÉTRIQUE

- **Gynécologie.** *J.R. Giraud et coll.*
- **Gynécologie et obstétrique (illustré).** *H. de Tourris, R. Henrion et coll.*
- **Physiologie gynécologique.** *Cl. Boury-Heyler et coll.*
- **Stérilité conjugale.** *J. Cohen et coll.*
- **Surveillance et thérapeutique obstétricales.** *J.R. Giraud et M. Tournaire.*

HÉMATOLOGIE

- **Anémies.** *B. Longpré et coll.*
- **Hématologie.** *J. Bernard, J.B. Lévy et coll.*
- **Transfusion sanguine.** *R. Sylvestre et coll.*

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

- **Histoire de la médecine.** *R. Rullière.*

HISTOLOGIE

- **Biologie cellulaire.** *M. Maillet*
- **Histologie.** *J. Poirier et coll.*

HOMÉOPATHIE – ACUPUNCTURE

- **Acupuncture.** *J. Borsarello*
- **Homéopathie.** *O.A. Julian et M. Haffen.*

IMMUNOLOGIE

- **Immunologie générale.** *Ph. Letonturier*
- **Immuno-pathologie.** *B. Jacotot et coll.*

MALADIES INFECTIEUSES

- **Antibiothérapie.** *J. Duval et C. Soussy.*
- **Maladies sexuellement transmissibles.** *A. Siboulet*
- **Pathologie infectieuse.** *A. Margairaz et coll.*
- **Vaccinations.** *M. Rey*

MATHÉMATIQUES – STATISTIQUE

- **Mathématiques.** *S. Geller*
- **Méthode statistique.** *S. Frontier*
- **Statistique.** *S. Geller*

MÉDECINE DU TRAVAIL

- **Médecine du travail.** *J. Proteau, M. Philbert et coll.*
- **Urgences en médecine du travail.** *J.C. Hachet et coll.*

MÉDECINE DU SPORT

- **Médecine du sport.** *R. Guillet, J. Genety et coll.*

MÉDECINE D'URGENCE

- **Conduites d'urgences.** *F. Arcadio*
- **Examen du traumatisé.** *G.G. Piganiol et coll.*
- **Médecine d'urgence, anesthésie-réanimation.** *G. François et coll.*

(suite page 3 de couverture)

Anatomie pathologique générale

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

MANUEL D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE, par G. CHOMETTE, 1984, 248 pages, 168 figures.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE, par E.H. BETZ, M. REZNIK et L.J. SIMAR, 1981, 324 pages, 188 figures.

MANUEL ET ATLAS D'HISTOPATHOLOGIE, par W. SANDRITTER. Traduit de l'allemand par CH. TOUSCH, 1974, 324 pages, 492 figures en noir et en couleurs.

MANUEL ÉLÉMENTAIRE DE NEUROPATHOLOGIE, par R. ESCOUROLLE et J. POIRIER. Préface de P. CASTAIGNE, 1977, 2e édition refondue, 244 pages, 251 figures dont 4 en couleurs.

ABRÉGÉS

Anatomie pathologique générale

Francis JAUBERT
Maître de Conférences Agrégé
Biologiste des Hôpitaux
C.H.U. Necker - Paris

avec la collaboration de

Élisabeth DULMET-BRENDER
Assistante d'Anatomie pathologique
C.H.U. Necker - Paris
Assistante des Hôpitaux

Préface de Ch. NEZELOF

MASSON

Paris New York Barcelone
Milan Mexico Sao Paulo
1984

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1er de l'article 40).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

© *Masson, Paris, 1984*

ISBN : 2-225-80214-9

MASSON S.A.	120, bd Saint-Germain, 75280 Paris Cedex 06.
MASSON PUBLISHING USA Inc.	133 East 58th Street, New York, N. Y. 10022.
MASSON S.A.	Balmes 151, Barcelona 8.
MASSON ITALIA EDITORI S.p.A.	Via Giovanni Pascoli 55, 20133 Milano.
MASSON EDITORES	Dakota 383, Colonia Napoles, Mexico 18 DF.
EDITORA MASSON DO BRASIL Ltda	Rua Dr Cesario Motta Jr, 61, 01221 São Paulo.

Préface

De tradition, l'anatomie pathologique, la Pathologie, comme la désignent plus justement et sobrement nos voisins, est une discipline mixte. Possédant ses racines dans les sciences fondamentales, elle est en effet soumise à tous les aléas que lui impriment les innombrables maladies humaines et dans le même temps, contribue à leur diagnostic et leur identification en documentant leurs lésions.

Rendre vivante et accessible à l'étudiant, une discipline de si vaste ambition et chargée d'inévitables définitions et descriptions morphologiques, n'était pas à priori une tâche aisée. F. Jaubert et E. Dulmet-Brender ont relevé ce défi et ont gagné leur pari.

Ils ont réussi car, œuvrant à la fois comme pathologistes et cliniciens, ils ont pris comme base de départ et comme fil conducteur, non pas les lésions des cellules ou tissus mais l'étude d'ensemble des grands processus morbides qui sous-tendent les principales maladies humaines. Dans cette perspective, la Pathologie apparaît ce qu'elle est réellement, c'est-à-dire le maillon essentiel *d'un ensemble de connaissances nécessaires d'abord à définir, puis comprendre et enfin mieux traiter une maladie ou un ensemble de maladies. En effet cet abrégé n'est pas fait, comme beaucoup, de la compilation de descriptions morphologiques les plus diverses. Il représente un effort de synthèse, une étude intelligente et compréhensive des grands processus morbides (inflammation, oncogénèse, vieillissement, etc.) depuis les causes qui les provoquent, les lésions qui les caractérisent jusqu'aux signes cliniques qui les expriment.*

C'est de parti pris et avec raison que les auteurs ne se sont pas attardés sur les détails de descriptions morphologiques qui

n'intéressent que les pathologistes et ne concernent pas en fait l'étudiant. En revanche, ont été mis en valeur, les faits qui servent à identifier et authentifier une lésion, à en cerner les causes et à en prévoir les complications, laissant ainsi l'étudiant en prise directe avec les réalités médicales quotidiennes.

C'est également, à juste titre, que l'accent a été mis dans ces pages, sur la précision des définitions et l'exactitude du vocabulaire. Aucune science ne peut se satisfaire d'une terminologie floue ou ambiguë. On oublie trop souvent que les définitions anatomopathologiques sous-tendent le vocabulaire médical de tous les jours et que des termes comme ceux de thrombose, d'embolie, d'infarctus, de cirrhose sont des termes de pathologie qui ont dû leur fortune à la précision de leur définition et qui, en dépit d'une large vulgarisation, doivent la conserver.

Malgré sa nécessaire brièveté, ce petit traité tient compte des acquisitions médicales et biologiques les plus récentes, dans des domaines aussi divers que les médiateurs de l'inflammation, les facteurs étiologiques des tumeurs, la pathologie de la reproduction. Il peut, sans crainte entrer en compétition avec les innombrables cours polycopiés, généralement promis au sort de l'oubli, de la poubelle ou, à la rigueur, de la revente.

L'étudiant trouvera dans ce livre, certes l'abrégé d'une discipline fondamentale mais, mieux un véritable vademecum qui le suivra dans ses études et lui permettra de classer et de comprendre les maladies qu'il aura l'occasion de rencontrer.

Professeur Christian NEZELOF

Remerciements

La réalisation de ce livre a été possible grâce aux encouragements de Monsieur le Professeur Christian Nezelof, Madame le Docteur Élisabeth Dulmet-Brender, Madame Catherine Simart et Monsieur le Professeur P.P. de Saint-Maur.

F. Jaubert

Table des matières

PRÉFACE V

1ere partie

PATHOLOGIE INFLAMMATOIRE

Généralités 1

Méthodes 1

Méthodes de recueil du matériel humain 2
Cytologie (2) ; Histologie (2).

Techniques usuelles 3
Généralités (3) ; Principes (5) ; Applications pratiques usuelles (6).

Techniques spéciales 7

Notions d'artéfact 10

Conclusion 10

Séméiologie pathologique élémentaire 10

Rappel de biologie cellulaire 11
Identification d'une cellule ou d'une lignée cellulaire (11).

Identification des lésions cellulaires 14
Diagnostic de mort cellulaire (14) ; Lésions cellulaires réversibles (16).

Identification du caractère tumoral d'une cellule 18

Altérations tissulaires 19

Mise en évidence morphologique d'agents causaux 22

Adaptation cellulaire et tissulaire à l'environnement 22

Conclusion 23

Processus inflammatoire 23

Définition, généralités 23

Processus locaux de défense 24

Processus généraux de défense 27
Phénomènes non spécifiques généraux (28) ; Phénomènes spécifiques ou immunitaires (37).

Mécanismes des lésions cellulaires et tissulaires 43

Aspects particuliers de l'inflammation 45

Infections bactériennes à gram positifs et négatifs 45
Infection localisée suppurée (45) ; Infection non suppurée (49) ; Syndromes toxi-infectieux (49) ; Syndromes septicémiques (50) ; Déficits immunitaires (50).

Infections à mycobactéries 51
Tuberculose (51) ; Syndromes tuberculeux (56) ; Autres pathologies à mycobactéries (56) ; Lésions tuberculoïdes non liées à des mycobactéries (57).

Spirochétoses 58

Infections virales 59
Généralités (59) ; Inflammation virale aiguë (61) ; Inflammation virale persistante (64) ; Maladies à virus lents (66) ; Virus oncogènes (66) ; Conclusion (66).

Rickettsies, chlamydiae et mycoplasmes 66

Groupe mycoses - actinomycoses 67
Généralités (67) ; Mycoses superficielles (68) ; Mycoses profondes (70).

Pathologie parasitaire 72
Protozoaires (73) ; Helminthes (77).

Agents physiques et chimiques 81

Immunopathologie 83
Allergie ou hypersensibilité immédiate (83) ; Maladies à complexes immuns (84) ; Maladies auto-immunes (87) ; Déficits immunitaires (90) ; Pathologie des greffes (92).

Réparation et régénération tissulaires 94

Analyse élémentaire des phénomènes (94) ; Revêtement cutané (96) ; Os (97) ; Séreuses (98) ; Encéphale (98) ; Viscères profonds (98) ; Cas particuliers liés à la chirurgie (100) ; Régulation du phénomène (100).

Conclusion du processus inflammatoire 102

2e partie

PATHOLOGIE DYSTROPHIQUE ET MÉTABOLIQUE

Pathologie de la reproduction 103

Pathologie de la fertilité 103
Infertilité féminine (103) ; Infertilité masculine (105) ; Échecs de la gestation (106).

Pathologie de la gestation 107
Rappel histophysiologique (107) ; Pathologie de l'insertion placentaire (107) ; Tumeurs placentaires (108) ; Malformations des annexes embryonnaires (110) ; Transfusions materno-fœtales et fœto-maternelles (110) ; Pathologie infectieuse du placenta et du fœtus (111).

Anomalies de la morphogenèse 112
Rappel embryologique (112) ; Principaux cadres pathologiques (114) ; Associations pathologiques (116) ; Connaissance des causes (117).

Pathologie de l'adaptation à la vie aérienne 117
Adaptation respiratoire (118) ; Adaptation circulatoire (120) ; Adaptation alimentaire (121) ; Adaptation des défenses anti-infectieuses (122) ; Autres lésions périnatales (122) ; Mort subite du nouveau-né (122).

Pathologie métabolique générale 123

Maladies du métabolisme intermédiaire 123

Maladies de surcharge 123
Surcharges de cause exogène (123) ; Surcharges endogènes (124).

Maladies métaboliques générales 127
Diabète sucré (128) ; Maladies métaboliques des protéines (128) ; Maladies métaboliques des lipides (129) ; Maladies métaboliques liées aux vitamines et aux obligoéléments (129).

Maladies métaboliques des glandes endocrines 130

Maladies métaboliques particulières 132

Athérosclérose 132
Lésions pathologiques (132) ; Répartition des lésions (134) ; Épidémiologie (135) ; Pathogénie de l'athérome (135) ; Facteurs de risque (137).

Amyloïdose 137
Méthodes diagnostiques (137) ; Principaux cadres anatomocliniques (140) ; Pathogénie (142).

Stéatose 143
Stéatoses hépatiques (144) ; Stéatoses extrahépatiques (146).

Surcharge ferrique 146
Hémochromatose idiopathique (ou primitive ou héréditaire) (147) ; Hémochromatose secondaire (ou hémosidérose) (147) ; Cas particuliers (147) ; Pathogénie de la surcharge ferrique (148).

Dépôts calciques tissulaires 148
Dépôts calciques métastatiques (149) ; Dépôts calciques dystrophiques (149).

Pathologie des liquides interstitiels et hémodynamique 150

Troubles de l'hémodynamique 150
Ischémie (150) ; Hyperhémie (ou congestion) (152) ; Œdèmes (153).

Thromboses 153
Lésions pathologiques (154) ; Évolution locale de la thrombose (156) ; Causes des thromboses (157) ; Sièges d'élection des thromboses (157).

Embolies 158
Nature de l'embol (158) ; Cheminement de l'embol (159) ; Devenir de l'embol (159) ; Sièges d'élection des embolies (159).

Infarctus 160
Aspect lésionnel (160) ; Devenir de l'infarctus (160) ; Principaux syndromes anatomocliniques (162).

Hémorragie 167
Principaux tableaux cliniques (167) ; Principales causes (168) ; Conséquences tissulaires des hémorragies interstitielles (169).

Choc 169
Tableau clinique (169) ; Causes (169) ; Conséquences anatomiques (170) ; Pathogénie (170).

Pathologie du vieillissement 170

Principales lésions anatomocliniques (171) ; Principales bases pathogéniques (173) ; Théories du vieillissement (174) ; Cas particuliers (175).

3e partie

PATHOLOGIE TUMORALE

Généralités sur les tumeurs 177

Tumeurs bénignes 177
Principaux aspects macroscopiques (178) ; Principaux cadres anatomocliniques (178) ; Problèmes conceptuels des tumeurs bénignes (186).

Tumeurs malignes ou cancers 188
Principaux aspects macroscopiques (189) ; Principaux cadres anatomocliniques (189).

Classification des tumeurs 206
Règles de nomenclature (206) ; Classification intégrant des données épidémiologiques (209) ; Classifications épidémiologiques pures (212).

Tumeurs germinales 212
Cadres anatomocliniques (213) ; Acquisitions biologiques (215).

Pseudotumeurs 216
Pseudotumeurs inflammatoires (216) ; Pseudotumeurs malignes (218) ; Granulomatoses malignes (219).

Biologie du cancer 220

Relations hôte-tumeur 220
Stroma des cancers (220) ; Métastases (221) ; Syndromes paranéoplasiques (227) ; Dépendance tumorale (227).

Marqueurs tumoraux 228
Antigènes oncofœtaux (228) ; Antigènes placentaires (229) ; Hormones protéiques et polypeptiques (229) ; Sécrétions exocrines (229) ; Constituants cellulaires normaux (229).

Phénotype des cellules cancéreuses in vitro 230
Critères d'identification in vitro du caractère tumoral (230) ; Propriétés anormales des cellules cancéreuses (232).

Cinétique cellulaire et cancer 233
Approche macroscopique (234) ; Cytodynamique (236).

Causes infectieuses des cancers 237
Apports du modèle animal (238) ; Applications à la pathologie humaine (239).

Causes chimiques et physiques des cancers 242
Causes chimiques (242) ; Causes physiques (246) ; Conclusion (247).

Facteurs génétiques et cancer 247
Anomalies génétiques prédisposant aux cancers (247) ; Anomalies chromosomiques des cellules cancéreuses (248) ; Conséquences conceptuelles de ces faits (249).

Contrôle endogène du cancer 249
Facteurs de contrôle du développement local (249) ; Corrélations morphologiques (252) ; Facteurs de contrôle de la dissémination tumorale (252) ; Cas particuliers (252).

4e partie

CADRES PATHOLOGIQUES EN DÉVELOPPEMENT

Pathologie iatrogénique 253

Accidents et incidents liés aux actes diagnostiques (253) ; Pathologies rattachées aux thérapeutiques médicales et chirurgicales (254) ; Pathologie de la survie technique (260).

Pathologie de l'environnement et pathologie géographique 262

Toxicologie 262
Pollution atmosphérique particulaire 263
Radiations 267
Traumatologie 268

Autopsie 271

Biologie du cadavre (thanatologie) 271
Autopsies faites par intérêt scientifique 272
Autopsies médicolégales 272
Autopsies des cadavres 273

BIBLIOGRAPHIE 274
INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES 275

1re partie

Pathologie inflammatoire

Généralités

L'homme est un métazoaire, c'est-à-dire, un être complexe pluricellulaire. Il est un véritable sac de nutriments en suspension hydrique séparé du milieu extérieur par ses revêtements épithéliaux. L'équilibre de son milieu intérieur est maintenu dans un faible écart de variation (homéostasie) par des phénomènes complexes de régulation et de défense. La pathologie est la rupture de ces équilibres complexes et dépend des résultats combinés des interactions entre l'hôte, muni de son patrimoine génétique et des facteurs environnants.

L'objet de l'anatomie pathologique (ou pathologie pour les anglosaxons) est l'étude des maladies afin de les mieux connaître. Les buts sont d'analyser leurs causes et leurs conséquences afin d'essayer d'une part, de les prévenir, et d'autre part, d'individualiser des entités anatomocliniques qui vont orienter les décisions thérapeutiques basées sur une médecine scientifique, c'est-à-dire d'observation transmissible et reproductible.

1° Méthodes

La cellule vivante est constituée d'un cytoplasme aqueux soutenu par un cytosquelette protéique au sein duquel circulent des molécules hydrosolubles ou des organites, et d'un noyau riche en acides nucléiques plus ou moins imbriqués avec des histones. Elle est séparée du milieu extérieur par une membrane lipidique riche en glycoprotéines. Cette membrane assure les fonctions d'identification et d'échange et elle est en perpétuel renouvellement. Le tissu est formé par l'association de plusieurs cellules reposant sur une

même trame conjonctive. Celle-ci est constituée d'une armature (scléroprotéines : collagène, élastine) stabilisée par un ciment (glycoprotéines) sur laquelle sont accrochées des molécules d'acide hyaluronique très hydrophiles qui laissent circuler les petites molécules hydrosolubles.

Méthodes de recueil du matériel humain (fig. 1)

Cytologie

La cytologie (étude des cellules) a différentes applications. Elle est dite **exfoliatrice** quand elle repose sur la desquamation physiologique de cellules épithéliales. Celles-ci peuvent être recueillies au niveau de sécrétions de l'organisme. Les cellules bronchiques des sécrétions respiratoires sont bien préservées par le mucus, alors que la cytologie urinaire est très pauvre et nécessite une concentration des cellules par des méthodes physiques (centrifugation). Le phénomène de desquamation peut être augmenté par une action mécanique. Toute la cytologie gynécologique est basée sur ce principe avec l'usage de spatules en bois qui permettent le prélèvement des cellules. Les cellules obtenues sont étalées sur des lames. Il en est de même pour la cytologie pulmonaire par aspiration, par brossage, ou par lavage alvéolaire. Dans tous les cas, il faut exiger des prélèvements récents si possible, non contaminés par les éléments épithéliaux de voisinage. La cytologie par **ponction** nécessite une aiguille et une seringue afin d'aspirer les cellules. C'est la méthode de choix en hématologie. Les prélèvements de sang et de moelle hématopoïétique sont étalés sur des lames de verre. Elle s'applique aussi aux épanchements des séreuses. Par contre, les ponctions de ganglions ou de tumeurs seront, de préférence, pulvérisées sur la lame afin d'obtenir de fines gouttelettes riches en cellules. Il faut en rapprocher la cytologie d'**empreintes** faite à partir de la tranche de section d'organes hématopoïétiques. En effet, seules les cellules hématopoïétiques adhèrent bien au verre.

Histologie

C'est l'étude des prélèvements tissulaires qui peuvent être classés en trois grandes catégories :

– **Les biopsies** sont de petits prélèvements faits sur le malade afin de porter ou d'étayer un diagnostic. Les biopsies à la pince sont, généralement, faites lors d'examens endoscopiques et ramènent des petits prélèvements parfois écrasés. Les biopsies à l'aiguille sont transpariétales et s'adressent à des viscères pleins profonds dont elles ramènent une carotte cylindrique. (La drill biopsie en est une variété à trocard rotatif). Les biopsies au bistouri sont plus volumineuses, mais peuvent être le siège de lésions d'électro-coagulation en cas de bistouri électrique. La biopsie exérèse correspond à l'ablation totale

d'une petite lésion. Dans tous les cas, la qualité du prélèvement dépend de l'habileté et de l'entraînement de l'opérateur. La valeur diagnostique de ces prélèvements dépend soit de leur bonne orientation, c'est-à-dire qu'ils doivent concerner des zones pathologiques si possible, non nécrosées, lors des biopsies orientées, soit du caractère disséminé des lésions lors des biopsies aveugles à l'aiguille.

– **Les pièces opératoires**, pour leur part, sont volumineuses et nécessitent une étude anatomique macroscopique soigneuse. Elles doivent être orientées et disséquées avec soin. Éventuellement, une radiographie, une angiographie ou des photographies macroscopiques sont indiquées. Leur description doit être soigneuse et complétée par un schéma comportant les poids et/ou les mensurations des lésions observées. Des prélèvements orientés seront faits sur les lésions pour confirmer le diagnostic. Il faut toujours y associer un bilan d'extension de celles-ci avec une étude des recoupes chirurgicales.

– **Les prélèvements autopsiques** (ou nécropsiques) correspondent dans un premier temps, en une dissection fine anatomique, soignée, qui fait le bilan des lésions appareil par appareil. Seules les lésions seront prélevées pour un examen histologique ultérieur.

Dans tous les cas, il faudra s'astreindre à des règles strictes d'enregistrement et de transmission de l'information. Leur méconnaissance peut être la source d'erreurs de diagnostic grossières. Il faudra toujours préciser le NOM du malade, son prénom, son âge, la date, le lieu et l'heure du prélèvement. De plus, il faudra remplir une fiche de renseignements cliniques, afin d'obtenir une réponse orientée sur le problème posé. Tout prélèvement devra porter une étiquette avec le nom du malade, car il ne faut pas oublier que ces prélèvements seront traités de façon semi industrielle par des médecins et du personnel technique, tout au long d'une filière méthodologique. Les prélèvements circulent sous un numéro d'identification, qui est retranscrit plusieurs fois et seule, la non concordance de renseignements et du prélèvement observé, permet de détecter les erreurs d'étiquetage.

Techniques usuelles

(En l'absence de demandes spéciales)

Généralités

Toute cellule séparée de l'organisme s'altère et tend à se détruire (nécrose). Le phénomène est plus lent pour les cellules en suspension dans les liquides physiologiques. Un fragment de tissu laissé à l'air libre se déshydrate et subit des phénomènes de nécrose cellulaire, associée à une rétraction. L'adjonction d'absorbants, telles les compresses, accélère le phénomène. Dans un cadavre, la destruction des cellules (autolyse) commence plus rapidement dans certains viscères que d'autres.

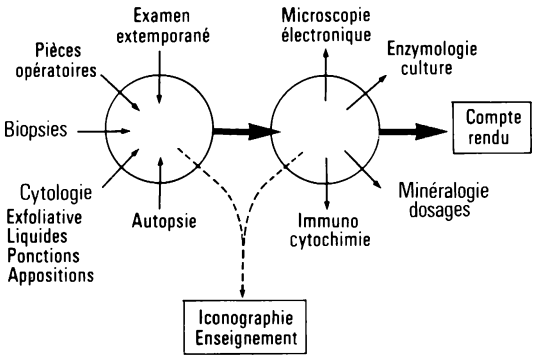


FIG. 1. — *Le laboratoire de pathologie.*

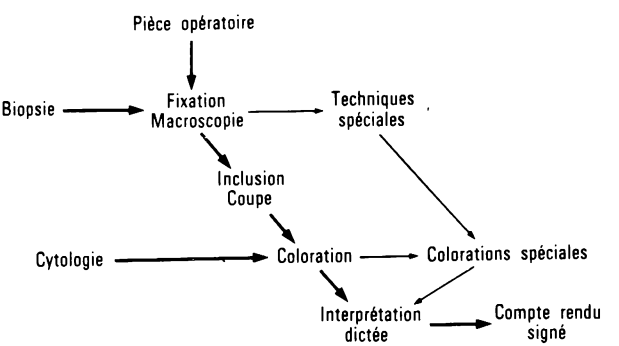


FIG. 2. — *Cheminement d'un prélèvement.*

Principes

Afin d'arrêter les phénomènes de lyse cellulaire, il faut fixer les cellules et pour pouvoir les observer, il faut les colorer.

– **La fixation** a pour but d'arrêter les phénomènes de destruction cellulaire et de préserver les structures de celles-ci. Les fixateurs sont des substances chimiques solubles de deux types additifs ou dénaturants. Les fixateurs, dits *additifs,* réagissent chimiquement avec les constituants cellulaires sur lesquels ils se fixent. Les plus courants sont des aldéhydes, qui réagissent avec les fonctions NH_2 libres à la surface des protéines créant ainsi un réseau polymérisé insoluble. Le formol (ou paraformaldéhyde) est le plus simple et le moins onéreux. Il est, lui même, un polymère et ne peut être utilisé que très dilué. On dilue au 10^e dans de l'eau du robinet, la solution mère de formol du commerce qui est à une concentration chimique de 40 p. 100. Une telle dilution proche de la neutralité est appelée improprement formol 10 p. 100. Le formol est une petite molécule qui pénètre bien dans les tissus et il agit en 6 à 24 heures selon la taille des prélèvements. Le fixateur de bouin comporte en plus du formol de l'acide picrique (qui lui donne sa couleur jaune) et de l'acide acétique. Il pénètre moins bien les tissus et doit être réservé aux petites biopsies, aux petits prélèvements ou à des prélèvements digestifs fixés ouverts et étalés à plat. La variante alcoolique de ce fixateur permet de mieux conserver les constituants hydrosolubles comme le glycogène. Le glutaraldéhyde, pour sa part, est un dialdéhyde, qui pénètre mal les tissus. Il doit être réservé à la microscopie électronique. Il ne s'applique qu'à de très petits prélèvements de la taille d'une tête d'épingle. Dans tous les cas, il faut que le volume de fixateur soit 40 fois supérieur au volume du prélèvement, afin d'en assurer l'immersion totale et de lui apporter une quantité suffisante de substance fixante. Les fixateurs *dénaturants* agissent pour leur part, en révélant les sites hydrophobes des molécules qui se déforment de façon irréversible. Ce sont l'alcool, l'éther et l'acétone. Il faut en rapprocher les laques à pulvériser du commerce, dont la formule est gardée secrète. Le mélange alcool-éther en quantité équivalente (AA) est utilisé uniquement en cytologie.

– **La coloration** sert à rendre mieux visibles les structures cellulaires. Les molécules organiques utilisées comportent un site coloré (chromophore) et une partie réactive (auxochrome) qui se fixe sur la structure à colorer. Les solutions colorantes organiques peuvent être classées en acides, basiques et neutres. Il faut y ajouter les colorations par précipitation de sels métalliques. Le colorant *basique* le plus usuel est l'hématéine (PM : 300 000). Elle dérive par oxydation de l'hématoxyline (colorant naturel extrait d'un bois exotique). Sa fixation tissulaire nécessite la présence de cations divalents, qui ont le rôle de lien (ou mordant) entre les deux structures chimiques. La laque, combinaison de l'hématéine et de son mordant, est basique et se fixe sur le phosphore des acides nucléiques du noyau cellulaire. Les colorants *acides* sont

synthétiques et réagissent différemment selon leur poids moléculaire. Ceux qui ont un PM entre 350 et 590 sont des acides faibles, qui colorent le cytoplasme cellulaire (éosine, érythrosine). Ils peuvent être déplacés par des acides forts. Ceux dont le PM est supérieur à 700 sont des acides forts, qui colorent le tissu conjonctif et sont difficiles à déplacer (bleu d'aniline, vert solide). Il faut en rapprocher le safran colorant naturel utilisé essentiellement en France. Les colorants dits *neutres* sont, en fait, des mélanges de colorants acides et basiques (exemple : la solution de Giemsa est un mélange d'azures de méthylène). Les précipités de *sels métalliques*, pour leur part, sont utilisés soit pour colorer le système nerveux, soit pour la microscopie électronique (car les atomes lourds dévient ou absorbent les électrons). La différenciation d'une coloration correspond à l'élimination d'un excès de colorant ou à son déplacement par une autre substance chimique. Il s'agit généralement d'un tour de main technique. Une coloration trichromique correspond à l'obtention de trois couleurs différentes par application de trois colorants. L'expérience a conduit à des combinaisons usuelles utilisées couramment.

Applications pratiques usuelles

– **En cytologie** si les cellules ont été dessiquées, il faut utiliser la coloration de Giemsa. Cette méthode est la base de l'hématologie. Si les cellules ont été fixées, il faut utiliser la coloration de Papanicolaou ou celle de Schorr. Cette méthode est très utilisée en cytologie gynécologique.

– **En histologie** : il faut réaliser à partir du prélèvement tissulaire fixé, des coupes. Celles-ci ne peuvent être réalisées qu'en incluant le tissu dans un support dur à la température ambiante. La paraffine est le support le plus usuel, car peu cher, mais elle n'est pas miscible à l'eau et n'est liquide qu'à 56°. Il faut donc déshydrater les prélèvements, les imprégner et les inclure dans des blocs de paraffine. Des coupes de 3 à 7 μ d'épaisseur sont alors réalisées sur un microtome à rasoir. Les plus belles coupes d'un ruban sont collées sur des lames de verre. Celles-ci doivent être déparaffinées et réhydratées pour pouvoir être colorées. Les colorations usuelles sont l'hématéine éosine safran (et ses variantes) et les colorations trichromiques de Masson (au vert solide ou au bleu d'aniline). Les coupes sont alors à nouveau déshydratées et montées dans un milieu synthétique qui colle la lamelle et préserve la préparation pour une longue durée. Il existe, également, des milieux d'inclusion plastique (résines époxy) qui sont plus chers et qui nécessitent des microtomes spéciaux. Ils permettent des coupes plus fines. En cas de tissus ou de lésions calcifiés, le prélèvement doit être décalcifié par des chélateurs du calcium ou des acides, après la fixation, mais avant l'inclusion. Ceci entraîne des délais techniques supplémentaires. Le résultat final est donc l'observation d'un squelette cellulaire fixé, qui a perdu toutes ses petites molécules et dont seules certaines parties ont été colorées. Cet artéfact de laboratoire est reproductible et permet son utilisation à des fins médicales de diagnostic (fig. 2).

– **Dans tous les cas**, l'échantillon cellulaire analysé, est jugé représentatif, ce qui ne tient pas compte du caractère aléatoire soit du prélèvement cytologique initial, soit du plan de coupe coloré, lors de la technique d'un bloc. En cas de doute, il faut donc ne pas hésiter à refaire l'examen. Enfin, les documents sont conservés et stockés comme des archives médicales.

Techniques spéciales

Celles-ci sont faites systématiquement et doivent être prévues dès la demande d'examen car elles nécessitent une orientation initiale différente du prélèvement. Il est utile d'en connaître les principes, les limites et l'intérêt.

– **L'examen extemporané** correspond à la demande faite par le chirurgien, soit d'identifier une lésion tissulaire, dont il ne connaît pas la nature, soit de vérifier que sa recoupe tissulaire est en tissu sain. Il faut alors avoir recours à des coupes à congélation ou à la coupe à main levé d'un fragment de tissu congelé. Dans les deux derniers cas, la congélation est assurée par le refroidissement produit lors de la détente d'un gaz. Les coupes obtenues sont colorées et observées immédiatement au microscope. Les documents obtenus sont de qualité parfois médiocre, car épais, siège d'artéfacts de congélation et ne peuvent être conservés. Cet examen aboutit donc à une présomption de diagnostic, qui doit toujours être contrôlée par les méthodes usuelles.

– **Les méthodes histochimiques et histoenzymologiques** sont indiquées, soit pour détecter une sécrétion ou une substance anormale, soit pour établir un score d'identification d'un type cellulaire en cas de doutes. Le formol conserve bien les protides, alors que les fixateurs alcooliques préservent surtout les glucides. Seules les coupes à congélation de tissu frais non fixé permettent une étude des lipides et des activités enzymatiques. Dans tous les cas, il faut faire des témoins (ou contrôles) de la réaction, afin de vérifier que celle-ci marche bien (fig. 3 a).

– **L'immunocytochimie** est la détection et/ou l'identification d'une substance par des anticorps spécifiques, dirigés contre elle. La liaison antigène anticorps nécessite un site antigénique préservé et accessible. L'existence de réactions croisées et de phénomènes d'adsorption doit faire exiger des contrôles de la réaction. La détection de substances extracellulaires telles que les précipités d'immunoglobulines ne se fait que sur des coupes à congélation de tissu frais non fixé. Les documents n'étant pas conservables, il faut les photographier. La détection de substances intracellulaires se fait aussi bien sur des prélèvements fixés, inclus et coupés que sur des coupes à congélation. La mise en évidence des antigènes membranaires pour sa part, n'est fiable que sur des suspensions de cellules et elle est l'objet de discussions quand il s'agit de coupes tissulaires. La mise en évidence morphologique de l'antigène par un

anticorps dirigé contre lui peut se faire de différentes façons. L'immunofluorescence utilise le fait que les molécules de fluorescéine et de rhodamine émettent après stimulation par les ultraviolets, une lumière d'une autre longueur d'onde capable de traverser un filtre arrêtant la lumière d'excitation. Ces molécules sont attachées (couplées) par leurs sites réactifs aux fonctions NH_2 libres des anticorps. Il existe donc des phénomènes de découplage des réactifs vieillis. Cette méthode s'applique aussi bien sur des coupes à congélation que sur des coupes à paraffine. L'immuno-enzymologie, pour sa part, fixe une enzyme sur l'anticorps, grâce à un liant (le glutaraldéhyde) qui réagit avec les NH_2 libres des deux protéines. La mise en évidence colorée de l'activité enzymatique révèle le site de fixation de l'anticorps (immunopéroxydase, ou phosphatase alcaline, etc.). Cette méthode ne s'applique qu'aux tissus fixés et a l'avantage de donner des documents permanents et de s'appliquer à la microscopie électronique. Les méthodes directes utilisant un anticorps spécifique marqué sont rares, sauf pour les immunoglobulines pour des raisons matérielles. Les méthodes indirectes sont fréquentes, car il est plus facile de produire un anticorps contre les immunoglobulines G d'un animal que contre une molécule difficile à isoler et à purifier. Les méthodes enzymatiques indirectes seraient beaucoup plus sensibles que les autres (fig. 3 b).

– **La microscopie électronique.** Celle-ci a des exigences de fixation bien supérieures, car elle permet de voir les organelles cellulaires. Le fixateur le plus utilisé est le glutaraldéhyde en tampon cacodylate. Le tissu doit être coupé avec une lame de rasoir, dans une goutte de fixateur, en petits cubes de la taille d'une tête d'épingle. Le prélèvement sera fixé pendant 2 heures dans un frigidaire, puis il sera rincé et post fixé dans du tétroxyde d'osmium. Il sera déshydraté et inclus dans une résine. Des coupes semi-fines (optique) et ultrafines (électronique) seront faites. Ces dernières seront colorées par des précipités métalliques : acétate d'uranyl et citrate de plomb car ces atomes sont dits opaques aux électrons (ils les dévient ou les arrêtent).

Il s'agit d'une méthode longue et chère. Son intérêt est de préciser des éléments de différenciation cellulaire (marqueurs ultrastructuraux).

– **Diverses autres techniques** existent, mais sont plus rarement utilisées :

1) *L'autohistoradiographie* par incorporation de thymidine tritiée permet l'étude de la cinétique des cellules tumorales. Elle ne s'applique qu'à des cellules vivantes ;

2) La *culture de tissu* nécessite un prélèvement initial stérile, confié sans délais à un laboratoire spécialisé. Celle-ci permet d'étudier la lignée tumorale et d'en faire le caryotype (par éclatement des mitoses) ;

3) Les méthodes physiques de *conservation* tissulaire ont des applications diverses. La congélation usuelle (cryostat ou détente d'un gaz) entraîne des phénomènes de cristallisation, qui lèsent les tissus. L'utilisation de l'azote liquide – 376° permet une congélation de meilleure qualité sans cristallisation. Des tissus peuvent être stockés ainsi pour des travaux ultérieurs. La cryo-

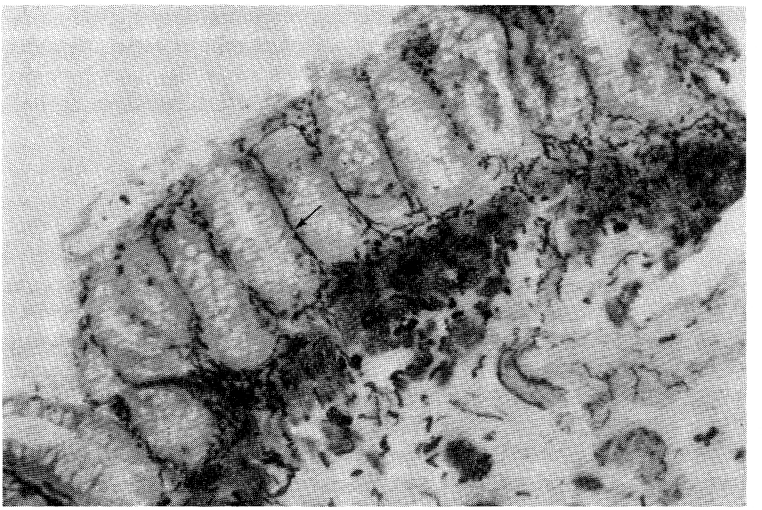


FIG. 3 a. — *Diagnostic de la maladie de Hirschsprung par les acétyl cholinestérases (biopsie de muqueuse rectale, montrant une hyperplasie nerveuse).*

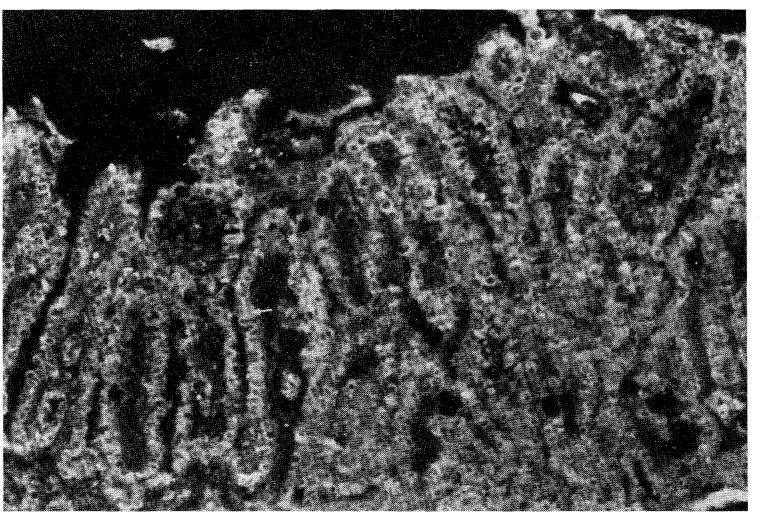


FIG. 3 b. — *Détection de la kératine dans un mésothéliome (immunofluorescence).*

préservation pour sa part, combine des cryoprotecteurs (diméthylsulfoxyde) et la congélation de qualité dans l'azote liquide. Les cellules restent vivantes et peuvent être soit remises en culture, soit rendues au patient (parathyroïdes) ;

4) La *morphométrie* est l'analyse quantitative des tissus dans un but de corrélation entre des fonctions et des lésions.

Notion d'artéfact

Ce terme couvre toutes les altérations tissulaires induites par les erreurs techniques. Leur connaissance permet de mettre celles-ci en cause et évite des erreurs diagnostiques. Les prélèvements desséchés, écrasés ou non immergés dans le fixateur sont le siège d'altérations cellulaires majeures, les rendant ininterprétables. Si la plaque de liège servant aux prélèvements a été mal nettoyée, des fragments résiduels d'une pièce peuvent contaminer les prélèvements suivants. Ce même phénomène se retrouve au niveau des fragments de ruban de paraffine qui adhèrent par leurs charges électrostatiques. Une surchauffe de l'appareil automatique d'inclusion cuira les prélèvements les rendant ininterprétables. De nombreux corps biréfringents, amidon, etc. sont introduits artificiellement sur les préparations. Des germes peuvent correspondre à des colonies développées dans la colle utilisée pour fixer les prélèvements. La plupart de ces petits pièges nécessitent une formation pratique afin de savoir les déjouer lors de l'interprétation des préparations.

Conclusion

Une réponse anatomopathologique va donc dépendre de facteurs techniques : la cytologie peut être colorée le jour même, l'automatisation d'une chaîne histologique entraîne, par contre, trois jours de délais techniques. Il faut y ajouter les délais d'interprétation, de dictée, de frappe et de signature du compte-rendu. Ce produit final est donc le fruit d'un long cheminement technique souvent méconnu du clinicien pressé. Sans oublier les délais de transmission, qui ne sont pas les moindres.

2° Sémiologie pathologique élémentaire

La signification des lésions cellulaires et tissulaires observées en pathologie, n'a bien été comprise qu'à la lumière des corrélations anatomocliniques et grâce à la reproduction expérimentale de celles-ci chez l'animal. Il en résulte une sémiologie lésionnelle avec une démarche diagnostique. Cette sémiologie continue d'évoluer et s'enrichit de nouveaux éléments, grâce aux découvertes

de la biologie cellulaire et aux progrès techniques. Il existe toujours un décalage dans le temps entre les acquisitions des sciences fondamentales et leurs retombées pratiques.

Rappel de biologie cellulaire

La fusion des gamètes humains donne un œuf, qui passe successivement par les étapes de morula, blastula et gastrula. Durant la période d'embryogénèse (les trois premiers mois), il y a formation des ébauches des futurs viscères par des phénomènes complexes de pousse et de destruction cellulaire aboutissant à la formation de tissus spécialisés (différenciation tissulaire). Il s'y associe une spécialisation cellulaire (différenciation cellulaire). Simultanément, les annexes embryonnaires (placenta et sac vitellin) se développent. La période fœtale correspond aux six mois suivants pendant lesquels les viscères vont être l'objet d'une maturation (apparition des sécrétions définitives) et d'une croissance. Cette dernière persiste après la naissance pour des systèmes, comme l'intestin, le poumon, le squelette, etc. L'adulte normal possède plusieurs systèmes cellulaires bien développés : les cellules épithéliales (de revêtement et des parenchymes), les cellules conjonctives avec toutes leurs différenciations spécialisées (muscle, os, cartilage, etc.), les cellules mobiles hématopoïétiques et les cellules nerveuses. Ces cellules peuvent être distinguées suivant leur taux de renouvellement en éléments labiles ou à renouvellement rapide (leucocytes, épithélium digestif et peau), en éléments stables à renouvellement lent (foie) et en éléments permanents ayant perdu cette fonction (neurones).

Identification d'une cellule ou d'une lignée cellulaire

Celle-ci repose initialement sur l'analyse morphologique d'une cellule, mais elle peut être affirmée par l'adjonction de techniques spéciales : histochimie, immunocytochimie ou microscopie électronique. Les *cellules normales* qui exécutent complètement leur programme de différenciation (aspect des cellules) et de maturation (fonction secrétoire) ne posent pas de problèmes majeurs. Elles sont identifiées morphologiquement sur la concordance de leur aspect avec celui des tissus normaux de référence. Mais, en pathologie, les cellules peuvent être lésées et n'exécuter qu'incomplètement leur programme. Il faudra donc avoir recours à des règles d'identification basées sur l'histophysiologie cellulaire.

– **Les cellules épithéliales** ont généralement un noyau ovoïde clair central à chromatine fine et un cytoplasme abondant (rapport nucléocytoplasmique bas). De plus, elles sont jointives et s'organisent en massifs ou en bordures. L'existence d'épines intercellulaires en microscopie optique signe une différen-

ciation épidermoïde de même que l'élaboration de kératine qui est un signe de maturation. Parfois, il faut avoir recours à la microscopie électronique pour mettre en évidence des desmosomes et des tonofilaments. Enfin, l'immunocytochimie révèle la présence de kératine. Une différenciation épithéliale cylindrique est reconnue sur la présence de cellules plus hautes que larges, à noyau nucléolé. Celles-ci s'agencent parallèlement et ne sont pas reliées par des épines. Il faut toujours rechercher l'existence d'une sécrétion glucidique (maturation) visible souvent uniquement à leur apex. Celle-ci est soulignée par la coloration du P.A.S. (acide périodique Schiff). La microscopie électronique révèle une polarité cellulaire avec des microvillosités apicales. Les cellules endocrines, pour leur part, possèdent des grains de sécrétion intracytoplasmiques. Ceux-ci peuvent être mis en évidence par la coloration de Grimelius ou n'être retrouvés qu'en microscopie électronique. Seule l'immunocytochimie permet d'affirmer la nature de la sécrétion en cause.

– **Les cellules hématopoïétiques** sont, généralement, reconnues sur le fait qu'elles demeurent indépendantes les unes des autres et forment une nappe aux limites irrégulières. Si les polynucléaires matures sont identifiés sur leurs granulations cytoplasmiques et leurs noyaux, les formes plus immatures (ou indifférenciées) peuvent être difficiles à identifier et il faudra rechercher l'existence d'inclusions cristallines intracytoplasmiques (corps d'auer) ou révéler l'existence d'une activité estérasique chloroacétique particulière à cette lignée. Les cellules du système mononucléé phagocytaire (monocytes, histiocytes et macrophages) seront reconnues sur leur noyau unique incurvé à chromatine grêle situé dans un cytoplasme abondant. Il est souvent difficile d'observer leur activité phagocytaire. Les cellules peu différenciées seront révélées par leur richesse en estérases non spécifiques et par la mise en évidence immunocytochimique de lysozyme et d'α_1 antichymotrypsine dans leur cytoplasme. La lignée lymphocytaire, pour sa part, est l'objet de grandes variations morphologiques. Les cellules quiescentes ont un noyau unique central à chromatine en motte au sein d'un cytoplasme peu abondant. Les cellules stimulées à l'opposé ont un noyau volumineux, clair, pseudohistiocytaire et un cytoplasme abondant basophile (transformation lymphoblastique ou en immunoblastes). Seule la transformation plasmocytaire avec un noyau excentré à chromatine en rayons de roue dans un cytoplasme très basophile signe la nature B d'une cellule, si bien que dans les formes cellulaires moins différenciées, seule la mise en évidence d'une immunoglobuline (ou d'une fraction de celle-ci) monoclonale intracytoplasmique permet cette identification. En cas de cellules non sécrétrices, la différenciation entre des éléments B et T ne peut être avancée que sur des critères nucléaires assez fragiles. Les lymphocytes T ont des noyaux convolutés, c'est-à-dire à contour polylobé. On peut y adjoindre la mise en évidence d'une activité estérasique acide ponctuelle cytoplasmique. Les lymphocytes B ont des noyaux encochés ou contenant deux corps nucléaires. Ces critères ne permettent pas une approche morphologique des sous-populations fonctionnelles des deux groupes.

– **Les cellules conjonctives** ont aussi des critères morphologiques d'identification d'une différenciation. Ceux-ci sont souvent difficiles à appliquer notamment quand elles sont fusiformes et il faut alors rechercher d'autres éléments diagnostiques. Une lignée endothéliale peut être reconnue sur l'élaboration de lumières vasculaires, mais dans les cas difficiles, il faudra rechercher soit des corps de Weibel (marqueur ultrastructural), soit la mise en évidence immuno-cytochimique du facteur VIII de la coagulation que ces cellules secrétent. Une lignée musculaire striée peut être identifiée sur la présence d'une double striation musculaire dans son cytoplasme, ou sur la mise en évidence de la myoglobine. La lignée musculaire lisse, pour sa part, ne possède pas les éléments précédents et a de nombreux microfilaments agrégés en ultrastructure. La lignée fibroblastique synthétise du collagène, qui est déposé dans le milieu extérieur et le type de celui-ci peut être précisé par des méthodes immunocytochimiques (cependant, il existe des éléments cellulaires intermédiaires entre les cellules musculaires lisses et les fibroblastes, que l'on appelle des myofibroblastes). Une lignée osseuse ou cartilagineuse sera reconnue par sa sécrétion ostéoïde ou cartilagineuse, tant en microscopie optique, qu'avec l'aide de l'histochimie et de la microscopie électronique.

– **Certaines autres lignées cellulaires** posent des problèmes particuliers. Les cellules naeviques sont identifiées sur leur agencement en nids et sur leur propriété de coloniser les épithéliums. De plus, elles élaborent un pigment, qui est repris par les cellules de voisinage. Celui-ci correspond aux mélanosomes en ultrastructure. Enfin, ces cellules possèdent une activité dopaoxydase originale et ont dans leur cytoplasme de la protéine S100. Cette dernière révèle également les cellules de Langerhans, mais celles-ci ont un marqueur ultrastructural original : le granule de Birbeck. Les cellules Schwanniennes et leurs dérivés sont reconnus sur leurs arrangements nucléaires en palissade et sur la formation d'enroulements. Ceci peut être affiné par la mise en évidence d'ébauches de mesaxones en ultrastructure. Les cellules gliales pathologiques peuvent être identifiées par la détection de la protéine acide gliofibrillaire (appelée communément GFA). Les cellules placentaires, pour leur part, ont des sécrétions spécialisées, telles HCG pour le syncytiotrophoblaste, qui peuvent être mises en évidence par immunocytochimie.

La liste de ces méthodes d'identification des lignées cellulaires n'est, ni exhaustive, ni limitative. Elle varie selon les époques et correspond à des acquisitions techniques successives. Par exemple, les critères histologiques d'identification ont été complétés successivement par l'histo-enzymologie, puis par la microscopie électronique et enfin, par l'immunocytochimie. Cette dernière méthode va acquérir de nouveaux développements avec l'introduction des anticorps monoclonaux.

Identification des lésions cellulaires

Diagnostic de mort cellulaire

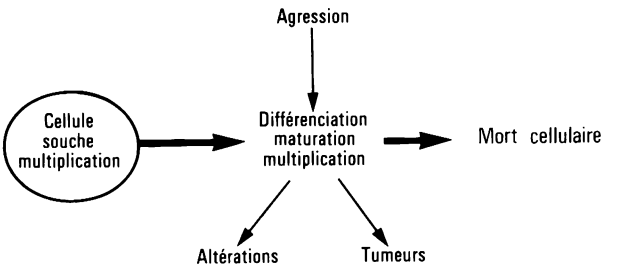


FIG. 4. — *Notion d'évolution d'une lignée cellulaire et des accidents intercurrents.*

Apparemment simple, il pose cependant des problèmes pratiques. En effet, les cellules observées après fixation, sont mortes par définition et il faut déduire de par l'observation de leur aspect, leur viabilité préalable chez l'individu. Le problème est facile à résoudre dans deux situations : la nécrose tissulaire et la nécrose cellulaire. *La nécrose tissulaire* est la destruction de l'organisation tissulaire préexistante et son remplacement par des débris cellulaires et conjonctifs. L'observation, combinée à la reproduction expérimentale des lésions a permis d'individualiser quatre grands types de nécrose. *La nécrose ischémique* (ou de coagulation) est caractérisée par le fait qu'il existe une momification des tissus dont le dessin préalable est partiellement conservé, alors que les noyaux cellulaires ont disparu. *La nécrose de liquéfaction* à l'opposé, est constituée d'un agrégat de micelles lipidiques et autres (correspondant aux débris tissulaires) accumulé dans une cavité. *La nécrose caséeuse*, pour sa part, a une consistance pâteuse et correspond à une nécrose lipidique originale saponifiée. Elle tire son nom de sa ressemblance avec les dérivés du lait, tel le fromage blanc. Les mécanismes régulant sa solidification et sa liquéfaction restent obscurs. Toutes ces nécroses sont susceptibles de se calcifier par la formation de savons de calcium. Ceux-ci sont peu apparents initialement. Quand leur concentration augmente, ils rendent d'abord le tissu basophile, puis peuvent donner lieu à des précipitations calciques dures. *La nécrose lipidique pure* ou (cytostéatonécrose) donne des vacuoles optiquement vides, correspondant à l'extraction des triglycérides accumulés. Elle se rencontre principalement, dans le tissu adipeux (fig. 5 a et b).

La nécrose cellulaire individuelle, que les cellules soient isolées ou dans un tissu, peut être identifiée, principalement, sur des critères nucléaires. Soit le noyau est rétracté, très dense, (pycnose), soit il a éclaté en de multiples

FIG. 5 a. — *Nécrose caséeuse tuberculeuse (destruction tissulaire).*

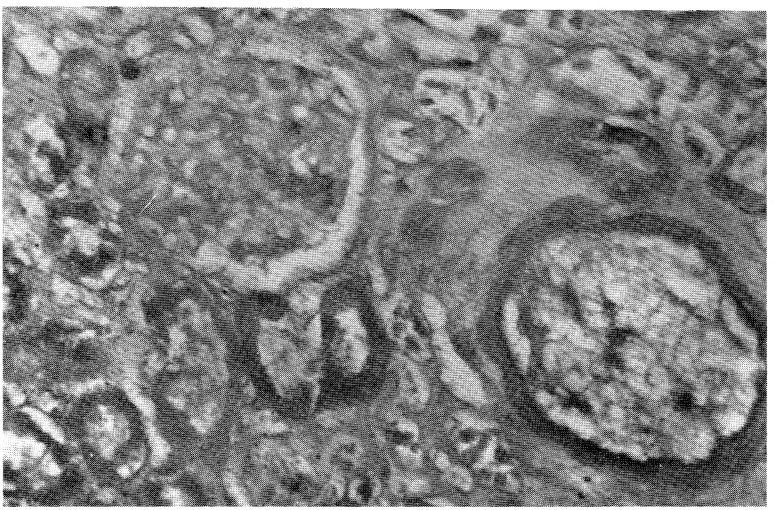


FIG. 5 b. — *Nécrose ischémique rénale (aspect momifié des structures).*

fragments (caryorrhexis) soit il est en voie de dissolution (caryolyse). Généralement, le cytoplasme adjacent est, soit rétracté, hyperéosinophile, soit clarifié avec disparition de ses limites. Le problème est difficile quand il n'y a pas de destruction apparente des cellules, alors que celles-ci ne sont pas viables. Cette notion de mort cellulaire différée peut être difficile à réaliser. Par exemple, une mitose cellulaire anarchique ou tripolaire va donner des cellules non viables, ou une cellule, siège d'une inclusion virale, va être secondairement détruite lors de la libération des virions auxquels elle donne naissance. Il en est de même des cellules quiescentes dont les acides nucléiques sont lésés par une irradiation. Leur mort surviendra au décours de leurs tentatives de division, mais jusque là, elles conserveront un aspect morphologique normal.

Enfin, le jugement de mort cellulaire en histopathologie est toujours relatif par comparaison avec l'état de conservation des cellules ou du tissu avoisinant. En effet, il faut éviter de porter ce diagnostic sur des lésions purement artéfactuelles dues à la technique. Pour les autopsies, il faut tenir compte des lésions dues à l'autolyse cadavérique. Même des foyers de nécroses bien limités peuvent être dus à ce phénomène et le seul critère permettant de les identifier comme premortem est l'existence d'une réaction inflammatoire à leur contact.

Lésions cellulaires réversibles

Le caractère réversible de ces lésions a été démontré tant par des biopsies itératives chez l'homme que par leur reproduction expérimentale chez l'animal.

– **Les lésions nucléaires** peuvent être de trois types : variations de structure, de forme et inclusions. La densité de la chromatine pour une lignée cellulaire donnée varie selon l'état fonctionnel et selon la tonicité du milieu environnant. La multiplication des nucléoles traduit une activité de synthèse. Il en est de même des corps nucléaires qui ne sont généralement visibles qu'en microscopie électronique. Les variations de forme du noyau, selon la maturation cellulaire ont été bien étudiées pour les lignées hématopoïétiques et épithéliales. Par exemple, un polynucléaire jeune, récemment recruté dans le sang, a un noyau encoché ou bilobé à chromatine lâche, alors qu'un polynucléaire vieillissant a un noyau rétracté dense polylobé. Ces faits sont exprimés par la formule d'Arneth, qui donne un histogramme de répartition des noyaux et, par la même, de l'âge des cellules. Un lymphocyte quiescent a un noyau rond à chromatine dense en mottes, au sein d'un cytoplasme peu abondant. Quand il est stimulé, il acquiert un noyau ovoïde à chromatine lâche, proche de celui des histiocytes et un cytoplasme abondant basophile (immuno-blaste ou transformation lymphoblastique). Seules les cellules des centres germinatifs, laissent apparaître alors des plicatures ou des invaginations de leur membrane nucléaire. Pour les cellules épithéliales, le

noyau quiescent arrondi des cellules de l'assise basale (ou de remplacement) devient ovoïde volumineux et clair dans la cellule en activité, puis petit, rétracté dans la cellule en cours d'élimination. Tous ces éléments sémiologiques sont utilisés, soit comme des indicateurs de l'activité cellulaire, soit comme une méthode d'estimation des densités réciproques des différentes populations cellulaires d'âge différent. Lors d'un processus inflammatoire, une cellule épithéliale qui souffre peut avoir un noyau à contours irréguliers, de façon transitoire. Les inclusions nucléaires réversibles sont à séparer des inclusions virales. Le plus souvent, il s'agit de vacuoles glycogéniques ou lipidiques. Plus rarement, elles correspondent à des invaginations nucléaires du cytoplasme. Celles-ci sont bien vues en microscopie électronique et peuvent renfermer, par exemple, pour un lymphocyte, des immunoglobulines. Enfin, l'existence de cellules multinucléées (ou géantes) peut être physiologique (ostéoclastes, mégacaryocytes) ou pathologique.

– **Les lésions cytoplasmiques** sont multiples et peuvent être arbitrairement classées en diffuses, focales (vacuolaires ou denses) et pigmentées. *Les lésions cytoplasmiques diffuses* peuvent, soit être une clarification du cytoplasme par œdème, avec souvent une cellule augmentée de volume turgescente à parois convexes (ballonnisation), soit une texture grenue et hyperéosinophile du cytoplasme (aspect oncocytaire) liée à une trop grande abondance de mitochondries, qui seront révélées par la microscopie électronique. On en rapprochera les cellules hyperclaires d'aspect pseudovégétal, c'est-à-dire, à cytoplasme peu visible, contrastant avec un cadre cellulaire conservé. Celles-ci correspondent, soit à une surcharge glucidique, soit à une surcharge de lipides complexes. *Les lésions cytoplasmiques focales* correspondent généralement à différents compartiments cytoplasmiques non visibles en microscopie optique. Les vacuoles de stéatose sont les plus faciles à reconnaître. Leur aspect optiquement vide, est dû à l'extraction par les solvants utilisés lors de l'inclusion des triglycérides qu'elles contenaient. Initialement, ceux-ci étaient inclus dans les citernes dilatées du réticulum endoplasmique, mais des lésions majeures peuvent aboutir à la destruction cellulaire, avec formation de kystes, comme dans les stéatoses hépatiques alcooliques. L'aspect dit de néphrose osmotique des tubes du rein correspond, pour sa part, à une multitude de microvacuoles cytoplasmiques induites par l'utilisation de solutions hyperosmolaires (glucides non catabolisables ou polyvinylpyrollidone). Il s'agit, alors de lésions lysosomiales comme cela a été démontré par la microscopie électronique et par la mise en évidence d'une activité phosphatasique acide. Des lésions similaires se trouvent également dans les cellules du système mononucléé phagocytaire. Ces lésions sont à différencier des dilatations autolytiques de la citerne périnucléaire et du réticulum endoplasmique. Il est possible d'en rapprocher les précipitations lancéolées de cholestérol qui sont des artéfacts de fixation provenant de la dénaturation physique des cristaux liquides, lors de l'inclusion. Les densifications cytoplasmiques de leur côté, peuvent être divisées en deux grands

groupes selon qu'elles ont, ou non, des bords nets. Les nodules éosinophiles à bord net intracytoplasmiques peuvent correspondre soit à des mitochondries géantes identifiables en microscopie électronique, soit à des agrégats protéiques. Ceux-ci peuvent siéger dans le réticulum endoplasmique (exemple : α_1, antitrypsine dans le foie), ou dans le cytoplasme (cristaux protéiques divers ou amas d'immunoglobulines). L'identification précise du matériel en cause ne pourra être faite que par l'immunocytochimie. Il faudra éliminer les inclusions virales intracytoplasmiques, qu'il s'agisse d'agrégats de virions ou d'accumulation de déchets protéiques. Les densifications cytoplasmiques irrégulières et festonnées, tels les corps de Mallory des hépatocytes correspondent en microscopie électronique à des agrégats de microfilaments. Les *dépôts pigmentaires* sont reconnus de par leur coloration naturelle. Si celle-ci a une valeur d'orientation : aspect brun des dépôts ferriques et du pigment mélanique, aspect noiraître du pigment biliaire, il faut savoir affiner cette identification par l'histochimie. (Coloration de Perls, révélant le fer, coloration de Fontana pour la mélanine et coloration de hale pour la bilirubine). Un artéfact habituel est le pigment formolique, dû à la dénaturation de l'hémoglobine lors de la fixation. Enfin, dans certains cas particuliers, une lésion se traduit par la disparition d'une structure normale comme la chromatolyse des neurones, qui correspond à la disparition des agrégats ribosomiques cytoplasmiques.

– **Les lésions membranaires** ne sont pas identifiables en microscopie optique et nécessitent le recours à la microscopie électronique. Il est apparu qu'il n'y avait pas de corrélation entre les lésions apparentes et le relâchage d'enzymes cytoplasmiques dans la circulation. Le mécanisme de ce passage reste inexpliqué et l'interprétation des lésions membranaires pose toujours le difficile problème de la qualité de la fixation. De même, les mitochondries sont si facilement altérées par la fixation (vacuolisations), que leurs lésions ont peu de valeur diagnostique.

Identification du caractère tumoral d'une cellule

Celui-ci repose sur des critères cytologiques et sur des arguments « sociologiques » de comportement des éléments cellulaires en cause par rapport aux autres. Le principal **critère cytologique** est nucléaire avec l'existence d'un noyau anormalement gros pour la cellule (modification du rapport nucléocytoplasmique). Ce critère est valable tant pour les cellules présumées viables que pour celles en cours de nécrose. Il s'y surajoute des anomalies nucléaires, avec une chromatine de distribution anormale associée à des nucléoles multiples et irréguliers, ainsi qu'à un contour nucléaire aberrant bourgeonnant ou encoché. Ces critères sont couramment utilisés en cytologie de dépistage et en histopathologie. Il faut y associer la présence de nombreuses mitoses, notamment anarchiques (exemple : tripolaires). **Le critère de comportement** ne

s'applique qu'à l'analyse tissulaire. Une cellule tumorale épithéliale, par exemple, va exécuter son programme de façon incomplète et anarchique, détruisant ainsi l'ordonnancement normal de la structure. En cas de différenciation malpighienne, les cellules exécuteront des différenciations et des maturations dans tous les sens, aboutissant à des images d'enroulement et à des massifs pleins à centre nécrotique. En cas de différenciation glandulaire, les glandes seront ébauchées incomplètes ou il y aura formation de massifs cellulaires creusés de cavités. De plus, les cellules tumorales ne respectent plus les limites naturelles avec les tissus voisins, qu'elles envahissent, colonisent et détruisent. Tous ces critères ont **une valeur relative**, car ils comportent des exceptions. Par exemple, ils n'ont aucune valeur pour les tumeurs des glandes endocrines telles que la surrénale. De même, le pronostic des tumeurs conjonctives dépend plus de leur comportement et de leur agencement que de l'existence de monstruosités cytonucléaires. En conséquence, la sémiologie diagnostique usuelle est plus subtile et elle est le fruit d'une expérience médicale sémiologique, qui s'enrichit par l'expérience, les confrontations et les lectures. Il persiste donc un empirisme, basé sur des règles de raisonnement analogique.

Altérations tissulaires

Cette analyse est basée sur la comparaison des lésions observées par rapport à un tissu normal de référence. Elle associe une analyse architecturale systématique à l'observation d'une part, des lésions des cellules normalement présentes et d'autre part, des altérations de la trame conjonctive. Il faut y ajouter la présence de cellules mobiles ayant éventuellement colonisé le territoire (cellules inflammatoires ou tumorales).

– **Le bilan topographique** et architectonique des lésions repose sur l'analyse de leur distribution et des règles qui régissent celle-ci. Une lésion peut être diffuse, c'est-à-dire, étendue à tout un viscère ou à tout un système (exemple : hépatite virale ou maladie de surcharge du système mononucléé phagocytaire). Dans d'autres cas, les lésions sont localisées en foyers (exemple : abcès, tuberculose, métastases cancéreuses). Dans de tels cas, il faut savoir qu'une biopsie trop petite ou trop marginale peut ne concerner que des lésions tissulaires satellites du foyer utile au diagnostic (exemple : coque d'un abcès, capsule d'une tumeur). Parfois, il faut faire une estimation quantitative des dégâts.

– **Les lésions cellulaires du tissu** peuvent être pour leur part primitives ou secondaires. Elles sont considérées comme primitives quand ces cellules sont directement atteintes par l'agent causal (exemple : atteinte hépatocytaire liée au virus de l'hépatite, lésion des cellules myocardiques par défaut de vascularisation (infarctus du myocarde), cellules tumorales nées du tissu). Elles sont

considérées comme secondaires, quand il s'agit d'une réaction de défense de l'organisme purement satellite d'une lésion autre (exemple : lésions dégénératives épithéliales satellites d'un abcès ou d'une métastase). Certaines lésions enfin peuvent être induites par des thérapeutiques : médicaments, radiations ionisantes, etc.

– **Les altérations des substances intercellulaires** ne sont jamais primitives et sont toujours la conséquence d'un dysfonctionnement de l'homéostasie cellulaire. L'œdème interstitiel se traduit indirectement par une augmentation de poids du tissu et par une dissociation de ses éléments constitutifs cellulaires et collagène.

La fibrose associe une augmentation apparente et une distribution anormale de la trame conjonctive collagène, en dehors de toute notion pondérale ou de type de collagène. Le terme de sclérose qui traduit la dureté anormale du tissu induite par la fibrose est souvent utilisé comme synonyme. Une telle lésion peut répondre à des règles suivant sa cause. Soit elle est systématisée, réalisant un dessin ordonné (exemple : fibrose annulaire des cirrhoses hépatiques, fibroses pulmonaires) soit elle est focale mutilante, rétractile ou étoilée (exemple : cicatrices). Dans certains cas, le tissu conjonctif est dénaturé et les mots utilisés décrivent son aspect. Le terme hyalin correspond à un tissu collagène, qui a perdu sa structure fibrillaire et prend un aspect de pâte amorphe (état vitreux). Le terme de myxoïde s'applique à une augmentation massive de la substance fondamentale, qui dissocie l'architecture fibrillaire. Le terme de dépôt est utilisé souvent sans discernement et peut, soit désigner une précipitation tissulaire anormale de protéines circulantes, soit, par extension du tissu collagène dénaturé (hyalin), accumulé localement. Ce terme est utilisé principalement en pathologie glomérulaire. Les termes de dépôts fibrineux et fibrinoïdes sont liés et dus au fait qu'ils ont les mêmes affinités tinctoriales : rouge pâle sur la coloration à l'éosine et rouge brique sur la coloration de Masson. Cependant, leur composition est différente et ne peut être précisée que par l'immunocytochimie. L'un, fibrineux, correspond à de la fibrine coagulée, (produit de transformation du fibrinogène sanguin), l'autre, correspond généralement à des précipités d'immunoglobulines (immuno-complexes) et de complément. Le suffixe oïde ne fait que traduire une même affinité tinctoriale. Les dépôts amyloïdes correspondent pour leur part à des précipités sur les parois vasculaires de protéines circulantes, dénaturées insolubles (protéine SAA, fragments d'immunoglobulines ou autres). Ils ont très peu d'affinités tinctoriales et sont rose pâle sur les colorations usuelles. Le terme d'amylose est un synonyme et a été créé par Virchow, qui avait cru qu'il s'agissait d'un dérivé proche de l'amidon. D'autres types de dépôts de fragments d'immunoglobulines sont possibles, mais n'ont pas les mêmes affinités tinctoriales. Dans tous les cas, il y a adsorption par la substance anormale de protéines sériques circulantes, ce qui a retardé la compréhension du mécanisme causal.

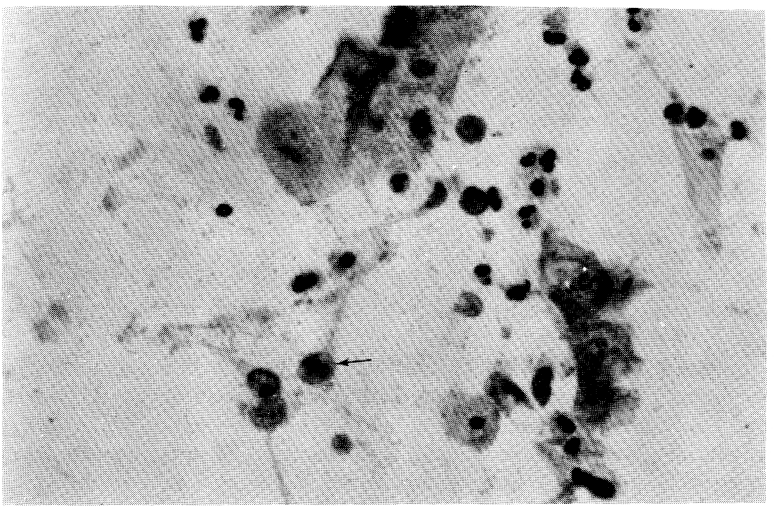


FIG. 6 a. – *Frottis vaginal inflammatoire contenant des trichomonas* (Dr Baviera).

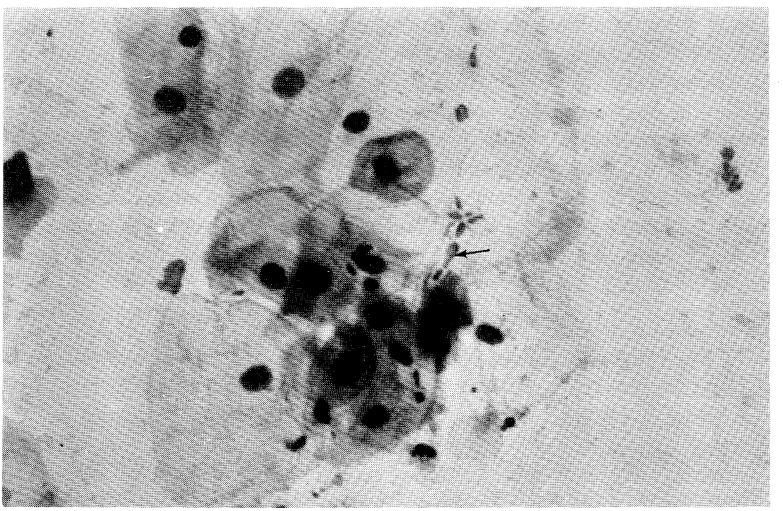


FIG. 6 b. — *Diagnostic d'une mycose vaginale par le frottis* (Dr Baviera).

– **Les cellules étrangères au tissu** ne peuvent être que des cellules mobiles qui se divisent en cellules inflammatoires et cellules tumorales. Dans le premier cas, il s'agit d'un granulome composé de l'accumulation de cellules indépendantes, comportant des types cellulaires différents entremêlés. Celles-ci pénètrent le tissu et peuvent même le détruire. Dans le second cas, il existe une population cellulaire unique, qui remplace le tissu préexistant et l'envahit.

Mise en évidence morphologique d'agents causaux

Cette recherche nécessite toujours la mise en œuvre de techniques spéciales et une longue patience (fig. 6 a et b).

En cas d'agents infectieux, il faut toujours, dans la mesure du possible, obtenir un examen bactériologique à partir du prélèvement initial. Ceci est facile, si celui-ci est stérile. Sinon, il faut avoir recours au fait que le tissu en profondeur n'a pas été contaminé. Il faut désinfecter la surface, puis faire un prélèvement profond avec du matériel stérile. Sinon, l'on a recours à la cytologie ou à l'histologie. Les colorations de mise en évidence diffèrent dans les deux cas et leur sensibilité est faible. Elles ne sont donc positives que dans un petit nombre de cas et ne permettent généralement que de préciser un genre bactérien, sans le typer formellement. Il faudrait y adjoindre des méthodes immunocytochimiques. Les agents viraux ne sont visibles directement qu'en microscopie électronique et nécessitent aussi des techniques spéciales (coloration négative de fractionnement). Les agents minéraux sont, soit biréfringents et détectés par la lumière polarisée, soit non biréfringents et il faudra avoir recours à des techniques de mise en évidence par microanalyse. Dans tous les cas, les prélèvements devront être faits de façon à éviter les contaminations extérieures (exemple : fixation par du formol dépoussiéré, etc.). Les agents chimiques, pour leur part, ne sont qu'exceptionnellement mis en évidence, quand ils sont stockés par les cellules (exemples : polyvinyl-pyrrolidone, thorotrast, barium). Dans tous les autres cas, leur incrimination repose sur d'autres méthodes : corrélation clinique, reproduction expérimentale, dosage, etc. Dans bon nombre de cas, cette enquête étiologique reste infructueuse. De nouveaux développements apparaissent avec des techniques nouvelles : hybridation moléculaire du DNA et anticorps monoclonaux, mais restent encore des techniques de recherche utilisées par des laboratoires hautement spécialisés.

Adaptation cellulaire et tissulaire à l'environnement

– **Les variations de volume** de la cellule sont l'atrophie et l'hypertrophie. Elles sont liées, soit à des causes métaboliques, soit à des perturbations du mécanisme de stimulation des cellules. L'atrophie réalise une cellule miniature au repos, alors que l'hypertrophie correspond à une cellule anorma-

lement grosse. Cette dernière, au delà d'un certain point, peut ne plus pouvoir remplir sa fonction.

– **Les variations de nombre des cellules d'un tissu** par rapport à la normale sont l'hypoplasie et l'hyperplasie. Celles-ci ne peuvent se développer qu'au cours des phases de multiplication des tissus ou dans les tissus à prolifération continue.

– **Le changement de différenciation d'un tissu** est la métaplasie. Elle aboutit à la constitution d'un type tissulaire d'aspect différent de celui d'origine, mais d'apparence physiologique (exemple : métaplasie malpighienne de l'épithélium respiratoire sous l'influence du tabac, métaplasie cartilagineuse ou osseuse du tissu conjonctif). (Le terme de métamorphisme est consacré au changement d'aspect de la substance fondamentale).

Conclusion

La sémiologie pathologique reste le fruit d'une expérience acquise progressivement au fil des générations. Sa transmission nécessite un long apprentissage. Souvent des idées préconçues font manquer un diagnostic, car l'on ne voit que ce que l'on cherche. Les renseignements cliniques sont indispensables à une bonne orientation de cette recherche, qui aboutit, soit à un diagnostic ferme, soit à une discussion diagnostique.

Processus inflammatoire

1° Définition – généralités

Il s'agit d'un processus réactionnel complexe de l'appareil vasculo-conjonctif de l'organisme, en réponse à une agression, afin d'en maintenir l'homéostasie et l'intégrité. Les protagonistes sont l'individu et l'agent agresseur. L'individu est un être pluricellulaire (métazoaire) complexe. Il est séparé du milieu extérieur par des revêtements épithéliaux de surface et comporte des structures parenchymateuses profondes. L'ensemble du milieu intérieur est séparé en compartiments par le tissu conjonctif. Celui-ci comporte, d'une part, des cellules interstitielles spécialisées, dont les plus répandues sont les fibroblastes, qui produisent une charpente protéique (collagène) sur laquelle est accroché un gel acide (acide hyaluronique) qui permet les échanges métaboliques. D'autre part, il existe un compartiment vasculaire, bordé par des cellules endothéliales, dans lequel circule le sang qui assure

l'apport et l'élimination des métabolites. Il s'y associe des cellules mobiles, nées les unes dans la moelle hématopoïétique (polynucléaires, cellules mononucléées phagocytaires, etc.) et les autres, dans les organes lymphoïdes (lymphocytes). Leur taux circulant est le résultat d'un équilibre entre leur marginations, leur migration tissulaire périphérique et leur destruction. Les processus de défense de l'organisme peuvent donc être divisés en processus locaux et généraux de défense. Ces derniers, eux-mêmes, sont subdivisés en non spécifiques et spécifiques. L'agent agresseur, pour sa part, est presque toujours étranger à l'organisme, qu'il s'agisse de bactéries, de virus, de mycoses, de parasites et d'agents physiques ou chimiques.

Processus locaux de défense

L'homme est séparé du milieu extérieur par ses revêtements épithéliaux. Le revêtement cutané périphérique est le plus important. Les autres épithéliums bordent des prolongements internes du milieu extérieur. Les orifices sont toujours recouverts d'un épithélium malpighien muqueux. Le tube digestif, seul prolongement transfixiant du milieu extérieur a un épithélium de bordure cylindrique de l'estomac au rectum. Le poumon et l'appareil urinaire ne sont que des diverticules du milieu extérieur à bordure épithéliale spécialisée (fig. 7).

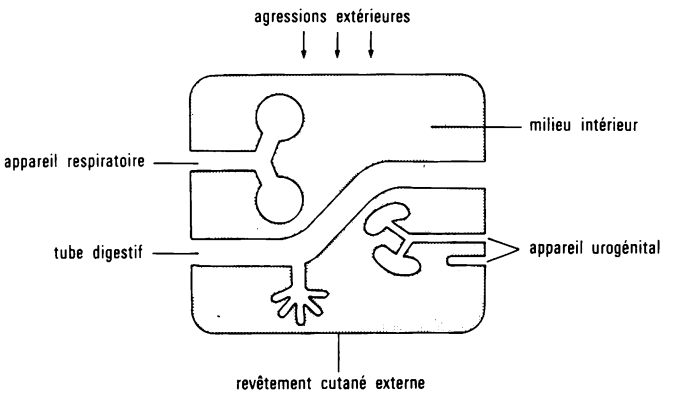


FIG. 7. — *Schématisation des défenses locales.*

– **Le revêtement cutané** est la plus grande surface de défense externe. Il est constitué d'un épithélium à croissance continue dont les éléments matures (kératine) sont continuellement éliminés à l'extérieur (desquamation). Il possède, de plus, des annexes pilaires et glandulaires. Il assume trois fonctions principales : étanchéité, échanges thermiques et barrière contre les agressions.

L'étanchéité aux liquides est liée à la présence de la couche de kératine. Les échanges thermiques sont assurés par la vasomotricité et la sudation. Le rôle de barrière vis-à-vis de l'extérieur est complexe. Il comprend autant l'arrêt de radiations ionisantes, tels les ultra-violets A et B par les pigments, que la prévention de la pénétration des agents pathogènes (bactéries, virus, mycoses, parasites, particules minérales ou organiques). Il existe une flore commensale de surface, groupée en colonies, qui métabolise les sécrétions des glandes apocrines et les transforme en molécules odoriférantes ou en acides gras antibactériens. L'humidité et la chaleur favorisent la pullulation de ces germes saprophytes, alors que la dessication, les lavages répétés et les antiseptiques locaux dépriment leur multiplication. Les agents infectieux cutanés ne peuvent se développer que dans trois circonstances. Soit, ils sont capables de se fixer à la peau, soit, ils doivent être inoculés à travers l'épiderme (excoriation, piqûre, insecte vecteur), soit, il s'agit du développement d'agents opportunistes à l'occasion d'un défaut des défenses de l'organisme.

– **Les zones de transition muqueuses** revêtent les orifices de pénétration du milieu extérieur et ont toujours une flore saprophyte abondante. Au niveau de *la bouche*, cette flore est très développée et attachée à l'épithélium. Il s'y surajoute un phénomène de lavage des surfaces intermittent et itératif par la salive qui est déglutie. Celle-ci est riche en lysozyme, en anticorps (IgA sécrétoires) et en glyco-protéines, qui en assurent la viscosité. Les particules inhalées et les bactéries incapables de se fixer adhèrent à la salive et sont dégluties. Seules les bactéries fixées à l'épithélium persistent localement. Celles-ci préviennent par leur pullulation, la fixation et le développement des agents pathogènes, susceptibles de s'accrocher à cet épithélium (streptocoque pathogène et corynebactéries). Ces agents pathogènes s'accrochent par leur lectine de paroi et sécrètent des IgA protéases, qui évitent leur enrobement par les IgA sécrétoires. Les dents représentent un cas particulier. Le streptocoque mutant, saprophyte buccal, synthétise un gel de glucan, qui se fixe sur les dents (plaque dentaire). Ce gel est colonisé par de multiples autres bactéries, s'il y a un apport important de sucre. Il en résulte un pH local inférieur à 4, qui aboutit à la déminéralisation et à l'excavation de la dent (carie). Au niveau de *l'anus*, il y a une chasse régulière et périodique d'un grand nombre de bactéries intestinales, sans que celles-ci s'attachent ou colonisent la région. Le mécanisme local d'inactivation des bactéries, quoique très efficace, n'est toujours pas élucidé. Le vagin sera envisagé avec l'appareil urinaire.

– **L'appareil digestif** reçoit les aliments et les sécrétions dégluties. Il va assurer d'une part les échanges alimentaires avec le milieu extérieur et d'autre part une fonction de défense contre les agents pathogènes chimiques ou infectieux. L'épithélium œsophagien humain est malpighien muqueux. Il est très sensible aux caustiques qui le détruisent. L'épithélium gastrique est adapté à l'acidité locale, qui détruit la plupart des bactéries, sauf si celles-ci sont

enrobées, par exemple, dans des aliments. Cette acidité est neutralisée au niveau de l'intestin par les sécrétions pancréatiques et biliaires, qui apportent de plus des IgA sécrétoires. La flore bactérienne, faite de bactéries capables de se fixer à l'épithélium croît du jéjunum à l'iléon et atteint son maximum au niveau du côlon. Cette flore est soumise à des mécanismes de chasse périodique, qui éliminent l'excès de prolifération de ces bactéries. Elles représentent le quart du poids des selles. La flore saprophyte empêche l'attachement des agents pathogènes et inhibe leur multiplication. Tout déséquilibre local aboutit à l'attachement et à la pénétration des salmonelles ou des brucelles, électivement au niveau de l'épithélium spécialisé, qui recouvre les plaques de peyer (système lymphoïde intestinal). Certains agents pathogènes endoluminaux sécrètent de plus une toxine. Par exemple, la toxine du vibrion cholérique qui induit une hypersécrétion incontrôlée des cellules épithéliales digestives cause une importante diarrhée hydrique. Dans d'autres cas, il y a sélection artificielle par les antibiotiques d'agents commensaux (exemple : candida albicans ou clostridium).

– **L'appareil respiratoire** comporte schématiquement trois compartiments : supérieur, bronchique et alvéolaire. Les voies respiratoires supérieures assurent le réchauffement et l'hydratation de l'air inhalé. Les plus grosses particules se déposent sur le film mucociliaire de surface, qui les draine vers le pharynx, où elles sont dégluties. L'arbre trachéobronchique reçoit les particules de taille moyenne et les agents infectieux inhalés, qui adhèrent au tapis mucociliaire, puis sont drainés vers le haut et déglutis. Ce tapis comporte du lysozyme, des IgA sécrétoires, des cellules épithéliales desquamées et des cellules mobiles inflammatoires. Les alvéoles ne reçoivent que les très petites particules et de rares agents infectieux, qui adhèrent au film de revêtement alvéolaire riche en IgG, avant d'être ingérés par les macrophages. Seuls les agents pathogènes capables de se fixer directement sur l'épithélium cylindrique respiratoire donnent une pathologie épidémique transmise par les aérosols liés à la toux (myxovirus, mycoplasmes, bordetella pertussis). Les autres agents infectieux, dépourvus de cette propriété, ne peuvent se développer qu'à l'occasion d'un déficit du système de défense local : destruction ciliaire ou épithéliale, stase, etc.).

– **L'appareil urogénital** pour sa part ne comporte des bactéries saprophytes qu'au niveau de la terminaison de *l'urètre*. Celles-ci sont lavées périodiquement par l'urine et il ne reste que celles qui sont solidement attachées. L'inoculation des cavités sus-jacentes ne survient qu'à l'occasion de manœuvres rétrogrades ou d'un reflux. Le caractère très court et non angulé de l'urètre féminin explique la plus grande fréquence des infections vésicales (cystites) dans ce sexe. *Le vagin* pour sa part, a une flore locale riche en bacille de Doderlin. Ceux-ci catabolisent le glycogène des cellules épithéliales et produisent de l'acide lactique, cause d'un pH local de 5, qui prévient l'implantation d'autres agents infectieux. Cependant, les agents pathogènes vénériens

sont capables de proliférer car ils peuvent se fixer solidement sur l'épithélium (exemple : gonocoque, etc.).

– **La conjonctive** constitue un cas particulier, où en plus d'un lavage local permanent assuré par les larmes riches en lysozyme, il y a un phénomène de balayage régulier de la surface par la paupière supérieure. Toute lésion ou inoculation directe d'agent infectieux capable de s'attacher à l'épithélium entraînera une conjonctivite (exemple : transmission par les doigts, par des piscines ou par les sécrétions vaginales lors de l'accouchement).

– **La notion d'agent pathogène infectieux** usuel cause d'une maladie, requiert classiquement quatre critères proposés par Koch :

1) ce microorganisme doit être isolé régulièrement au cours de cette pathologie ;

2) il doit pousser de façon quasiment pure *in vitro* ;

3) son inoculation à un animal sensible doit reproduire la maladie ;

4) le micro-organisme doit pouvoir être isolé à nouveau à partir de l'animal malade. D'une façon générale, ces agents ne survivent que dans la mesure, où ils ne tuent pas l'hôte et où celui-ci assure leur transmission à d'autres individus. Cette transmission peut être horizontale (épidémique) entre individus d'une même espèce (exemple : transmission aérienne par les aérosols créés par la toux, transmission sexuelle). La transmission verticale correspond au passage héréditaire d'une génération à l'autre de l'affection. Les *agents pathogènes opportunistes* sont des agents commensaux qui prolifèrent et induisent des maladies chez les individus dont les mécanismes de défense sont altérés (exemple : déficits immunitaires, diabète, dénutrition).

Processus généraux de défense

Ceux-ci sont divisés en non spécifiques ou généraux et en spécifiques ou immunitaires. Leur conjonction aboutit à la formation d'une réaction inflammatoire avec granulome (accumulation locale de cellules mobiles). Les termes aigus et chroniques peuvent être utilisés diversement, soit qu'ils soient considérés comme deux étapes d'un même processus inflammatoire, soit qu'ils soient considérés comme deux modes évolutifs différents. La réaction inflammatoire aiguë immédiate met en jeu, pour sa part, des phénomènes vasculaires et les cellules à migration rapide (polynucléaires, macrophages). La réaction inflammatoire chronique comporte une prédominance lymphoplasmocytaire et parfois des cellules histiocytaires transformées avec constitution de cellules géantes. Elle peut être soit un mode évolutif d'une lésion aiguë, soit évoluer d'emblée pour son propre compte, sans que la morphologie (observation d'un instantané) puisse préjuger de la séquence lésionnelle préalable. Cependant, l'expérience et la corrélation anatomoclinique ont permis d'individualiser un certain nombre de cadres diagnostiques.

Phénomènes non spécifiques généraux

Ceux-ci comportent des phénomènes vasculaires, cellulaires et généraux, qui sont régulés par de nombreux médiateurs.

a) Les phénomènes vasculaires

Ils consistent d'une part en des modifications hémodynamiques et de l'autre, en une augmentation de perméabilité.

– **Les modifications hémodynamiques** sont fondamentales car elles vont permettre l'apport de liquide et de cellules dans la zone lésée. Le rôle de l'histamine a été bien mis en évidence par des injections sous-cutanées, qui donnent une triple réaction. Il y a d'abord un érythème central cerné par un halo rouge vif, puis un œdème de la partie centrale. Ce phénomène dépend de l'encéphale, car chez un sujet hémiplégique, la réaction est plus intense du côté non déficitaire. Il semble que ce soit le déficit sensitif qui joue un rôle principal dans cette modification. Le lieu d'action de l'histamine est capillaire et non pas veinulaire. Cette réaction peut être temporairement supprimée s'il existe une anesthésie générale ou un état de choc.

– **L'augmentation de perméabilité** a été surtout étudiée chez l'animal à l'aide de traceurs (peroxydase, bleu evans...) et de la microcinématographie et a abouti à préciser les types des lésions vasculaires en cause, leur aspect ultrastructural et leurs conséquences tissulaires.

1) *Les altérations vasculaires* peuvent être distinguées en lésionnelles et fonctionnelles. Les altérations dites lésionnelles correspondent à l'action des agents physiques, (température, écrasement) et touchent indirectement les artérioles, les capillaires et les veinules (exemple : brûlés). Les altérations fonctionnelles, pour leur part, sont dues à l'action de médiateurs chimiques et ne touchent que les veinules. Les substances pharmacologiques peuvent agir dans ces cas.

2) *Les bases ultrastructurales* de l'augmentation de perméabilité des vaisseaux varie d'un territoire à l'autre. Physiologiquement, il existe trois types de capillaires : les uns continus (système nerveux central, tissu conjonctif, muscle, peau, poumon) ont un endothélium fait de cellules jointives. Les autres, fenêtrés (glomérules rénaux, villosités intestinales, plexus choroïdes, pancréas, glandes endocrines) comportent des zones d'amincissement de leur paroi. Enfin, les capillaires sinusoïdes (foie, moelle hématopoïétique, surrénale et parathyroïde) ont un endothélium discontinu ou percé d'orifices. Il est apparu ces dernières années, que la barrière principale était la cellule endothéliale revêtue d'un « cellcoat » électronégatif. Pour les capillaires continus, il a été admis que les grands pores étaient les vésicules de micropinocytose et leur éventuelle fusion en canaux transcellulaires. La nature exacte des petits

pores (jonctions inter-cellulaires ou vésicules de pinocytose) reste encore non élucidée. Enfin, l'endothélium vasculaire a un rôle anticoagulant et anti-agregant plaquettaire majeur et complexe. Quand il y a eu destruction des cellules endothéliales, le capillaire devient anormalement perméable aux substances et aux cellules et il s'organise une agrégation plaquettaire qui peut être suivie de thrombose au contact de la zone dénudée. Les troubles fonctionnels sont d'analyse plus difficile. Il a été démontré que les cellules endothéliales étaient contractiles et que, sous l'effet de l'histamine, leur contraction faisait apparaître des trous intercellulaires entre les jonctions cellulaires, qui sont focales. A un degré de plus, il y a desaccrochage cellulaire et éventuellement mort focale de cellules endothéliales. Cependant, dans certains cas, notamment, lors de l'action de toxines (anthrax et choléra), il y a une grande augmentation de perméabilité vasculaire sans lésion apparente. Le mécanisme sous-jacent et le rôle éventuel entre des interactions cellules épithéliales et cellules endothéliales reste à élucider.

3) *Les conséquences tissulaires* de ces lésions sont variables, mais ont en commun le fait que le liquide interstitiel accumulé est riche en protéines (plus de 30 g par litre) et correspond à un exsudat. Pour les altérations lésionnelles, la fuite durera jusqu'à ce qu'il y ait eu une réparation tissulaire (exemple : brûlés, œdèmes pulmonaires toxiques). L'évolution des altérations fonctionnelles pourra suivre deux modes selon leur cause. Certains œdèmes à médiation histaminique seront aigus et transitoires (allergie). Ils seront sensibles aux agents pharmacologiques. D'autres d'apparition différée, auront une évolution prolongée jusqu'à ce que la fonction capillaire soit rétablie (exemples : infections, toxiques bactériens, etc.).

b) Les phénomènes cellulaires

Ceux-ci correspondent à l'attraction locale des cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et cellules mononucléées phagocytaires) et sont divisés en margination, diapédèse, chimiotactisme et phagocytose (fig. 8).

– **La margination des leucocytes** correspont à leur adhérence élective à l'endothélium des veinules post capillaires stimulé qui devient cubique. Cet attachement nécessite l'ion Ca++ car il est inhibé par l'EDTA. Les anesthésiques locaux ont aussi un effet inhibiteur pour une raison inconnue. L'exploration de cette fonction chez l'homme est rare et difficile. Elle peut être explorée *in vitro* en testant l'adhérence au verre ou au nylon des cellules.

– **La diapédèse** est le passage des cellules leucocytaires à travers la paroi vasculaire. Ce passage semble essentiellement intercellulaire, bien que certains aient envisagé un phénomène d'emperipolèse. Il existe, de plus, une destruction focale de la lame basale qui sera reconstituée ultérieurement. La régulation de ce mécanisme est inconnue et elle ne peut être explorée chez

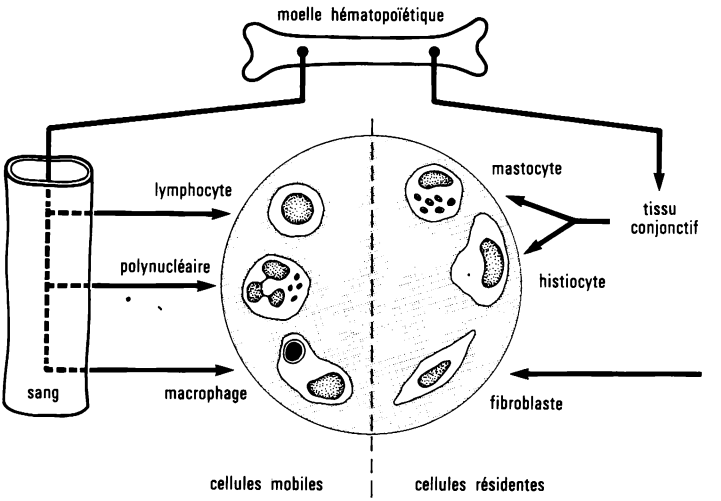


FIG. 8. — *Le granulome inflammatoire.*

l'homme. La vitesse de migration des cellules a été mesurée dans les séreuses. Les polynucléaires ont un pic de migration vers la 4e heure, qui disparaît rapidement, alors que les cellules mononucléées phagocytaires apparaissent plus tardivement et prédominent de la 18e à la 24e heure. Cette différence est expliquée par le chimiotactisme.

— **Le chimiotactisme** est le déplacement orienté d'une cellule en réponse à une stimulation chimique asymétrique (gradient de concentration d'une substance). Ce mécanisme est la base même du recrutement des cellules mobiles circulantes au cours du processus inflammatoire. Son étude est devenue un test biologique de laboratoires spécialisés, utilisant des chambres de Boyden. Celles-ci comportent deux compartiments séparés par une membrane perméable. Les cellules à étudier sont mises dans un compartiment et la substance à tester dans l'autre. Le filtre est ensuite prélevé et permet de dénombrer les cellules attirées. Les médiateurs chimiques en cause s'attachent de façon réversible sur des récepteurs membranaires des cellules. Les polynucléaires ont des récepteurs spécialisés et indépendants pour les différentes substances : fraction peptidique chimiotactique du complément (C_{5a}), oligopeptide synthétique (N formyl-methionyl-leucyl-phénylalanine) et leukotriene B_4. Toutes les cellules mobiles semblent comparer la concentration du stimulus en deux points de leur surface et en déduire la direction. Les conséquences cellulaires de cette stimulation sont : une activation orientée de la locomotion et une induction de phénomènes métaboliques : métabolites dérivés de l'acide arachidonique, production de superoxydes et d'enzymes

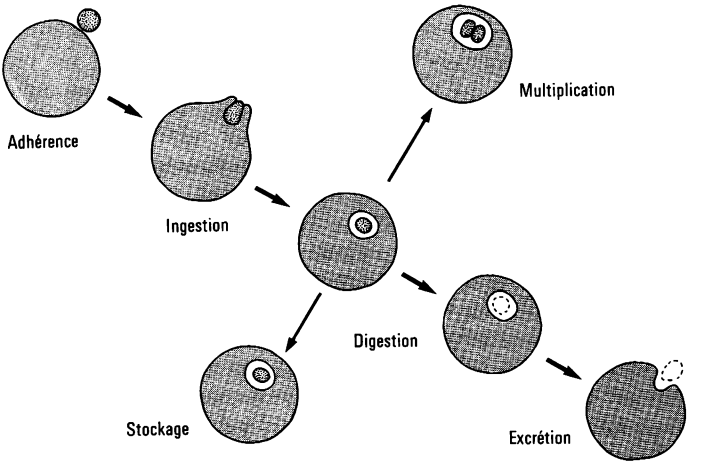


FIG. 9. — *La phagocytose et sa pathologie.*

lysomiaux. Ces diverses substances sont également sécrétées dans le milieu extracellulaire. Des déficits du chimiotactisme ont été décrits chez l'homme (leucocytes paresseux..., etc.), maix ceux-ci ne sont pas directement la cause d'une maladie.

- **La phagocytose** (fig. 9)

1) *Les cellules* en cause sont des phagocytes spécialisés à action rapide et intense. Historiquement, Metchnikoff avait distingué les microphages (polynucléaires) et les macrophages (cellules mononucléées phagocytaires) :

a) *les polynucléaires neutrophiles* ont un noyau unique polylobé dont le nombre de lobes augmente avec l'âge. Leur cytoplasme contient des granules neutrophiles. Ils sont les phagocytes les plus nombreux et les plus rapides. Ils naissent de la moelle hématopoïétique où ils sont stockés (3.10^{12} cellules) puis ils passent dans le sang. (3.10^{10} cellules) et sont détruits (1.10^{11} par jour) après une courte vie de 2 à 3 jours. Leurs granules initiaux (primaires) sont azurophiles et contiennent, outre, des enzymes lysosomiaux, une protéine cationique, de la myeloperoxydase et du lysozyme. Leurs granules secondaires apparus plus tard, contiennent de la phosphatase alcaline, du lysozyme et de la lactoferrine ;

b) *les polynucléaires éosinophiles* sont également des phagocytes actifs, nés de la moelle. Ils ont un noyau encoché et des granules éosinophiles cytoplasmiques. Il s'agit d'une cellule essentiellement tissulaire dont les éléments circulants ne représentent que 1 p. 100 de la concentration interstitielle. Ils se tiennent électivement au niveau des interfaces avec le milieu extérieur : peau,

tube digestif, voies aériennes, voies génito-urinaires. Leur durée de vie est superposable à celle des polynucléaires neutrophiles. Ils possèdent trois types de granules, dont les premiers contiennent de la péroxydase et une protéine basique principale, alors que les seconds contiennent une protéine cationique et que les troisièmes n'apparaissent qu'au cours des hyperéosinophilies ;

c) les cellules du *système des phagocytes mononucléés* (monocytes, histiocytes, macrophage, cellules de Kupffer, etc.) naissent également de la moelle, où elles sont stockées (6.10^8 cellules par kg de poids). La production médullaire est de 7.10^6 cellules par kg de poids et par heure. Elles circulent dans le sang et pénètrent dans les tissus où elles vivent plus longtemps que les polynucléaires. Lors d'une stimulation inflammatoire, ces cellules périphériques sont capables de se multiplier. Elles sont beaucoup plus volumineuses que les polynucléaires. Leur noyau est volumineux arrondi ou encoché et périphérique. Le cytoplasme est riche en lysosomes et il y a une synthèse abondante de lysozyme qui est stocké par les polynucléaires.

2) *Les stades de la phagocytose* : attachement, ingestion et digestion ou bactéricide ont bien été individualisés par Metchnikoff. *L'attachement* de la particule à phagocyter peut être non spécifique quand il est du à son enrobage par la fibronectine circulante (euglobuline correspondant aux anciennes opsonines). Dans d'autres cas, cet attachement est spécifique par la fixation d'anticorps ou de complexes anticorps complément sur la particule étrangère. Celle-ci se fixe alors sur les récepteurs de membrane de la cellule pour les immunoglobulines ou le complément. Cette phase est rarement explorée. *L'ingestion* a été bien étudiée en microcinématographie. La particule fixée est entourée par deux pseudopodes, qui se fusionnent et donnent naissance à un phagosome intracellulaire dans lequel vont se déverser les lysosomes. En fait, la cellule excrète aussi ses métabolites dans le milieu extérieur lors de ce phénomène. La motilité cellulaire est assurée par son cytosquelette (microtubules et microfilaments) et nécessite une fourniture d'énergie ainsi que des cations divalents (Ca++ et Mg++). Lors d'une phagocytose intense, il peut y avoir saturation de tous les récepteurs membranaires. Seules les cellules mononucléées phagocytaires sont capables d'en resynthétiser d'autres secondairement. *La digestion et la bactéricidie* sont souvent confondues. En fait la digestion est la dégradation des substances organiques par les enzymes cellulaires. Ses échecs sont les substances minérales ou certains lipides aboutissant à un stockage de débris pigmentés (lipofuschines). La bactéricidie est un phénomène plus complexe visant à tuer des agents infectieux vivants. La bactéricidie des polynucléaires neutrophiles a été la plus étudiée. Il existe des mécanismes non spécifiques : pH acide, action de la protéine cationique, du lysozyme et de la lactoferrine. Le mécanisme le plus actif et le plus spécifique décrit par Klebanoff met en jeu la production par la cellule d'eau oxygénée combinée à l'action de la myéloperoxydase, en présence d'un halogène (iode) et aboutit à la destruction de la paroi bactérienne. Il faut y ajouter l'action

toxique des superoxydes et de l'oxygène singulet. L'eau oxygénée et les radicaux libres sont produits par la cellule à partir du TPNH fourni par la voie des pentoses monophosphates sous l'action des chaînes oxydatives du réticulum endoplasmique. La cellule se défend contre la toxicité de ces produits par la superoxyde dismutase qui les transforme en eau oxygénée, elle-même détruite par la catalase. Cette bactéricidie est explorée couramment dans les laboratoires spécialisés. Les techniques bactériologiques étant longues et difficiles, le plus souvent seule la production d'H_2O_2 et de ses dérivés est étudiée, que ce soit grâce à un colorant ayant un leucodérivé (nitrobleu de tétrazolium), soit grâce au phénomène de chemiluminescence. En fait, la bactéricidie peut également avoir lieu en dehors de la cellule, grâce à ses sécrétions. L'action des éosinophiles est proche de celle des polynucléaires neutrophiles. Ses mécanismes, non spécifiques sont la protéine basique majeure et la protéine cationique. Le mécanisme spécifique met en jeu, H_2O_2 la peroxydase des éosinophiles et un halogène (Cl- ou I-). La bactéricidie des cellules mononucléées phagocytaires est moins efficace et moins bien connue. Le mécanisme eau oxygénée, peroxydase, Cl-, existe mais est peu actif, car un certain nombre de bactéries sont capables de se multiplier dans la cellule (exemple : bacilles tuberculeux, etc.). Cependant, celle-ci joue un rôle prépondérant dans la bactéricidie des parasites intracellulaires et des mycoses, quand elle a été stimulée par les lymphocytes.

3) *Déficits* de ces phénomènes cellulaires en pathologie humaine. Les défauts de chimiotactisme et de phagocytose se trouvent au cours des neutropénies (<50/ml) et des défauts de migration associés à d'autres pathologies. Syndrome de Chediak Higashi, leucocytes paresseux, syndrome de Job, déficits congénitaux du complément. Il faut y ajouter la polyarthrite rhumatoïde, les hyperimmunoglobulinémies E, les facteurs sériques inhibant le chimiotactisme (Hodgkin...) et les médicaments (corticoïdes, phénylbutazone, etc.). Les défauts de bactéricidie sont la maladie granulomateuse, le déficit en glucose 6 phosphate deshydrogénase leucocytaire et l'action des médicaments (corticoïdes, sulfamides).

c) Les phénomènes généraux

Ceux liés à l'inflammation aiguë non spécifique sont la fièvre, la leucocytose, l'accélération de la vitesse de sédimentation et la baisse du fer sérique. *La fièvre* est due à l'action de pyrogènes endogènes libérés par les leucocytes. Ils agissent sur l'hypothalamus par l'intermédiaire de prostaglandines dont la synthèse est inhibée par l'aspirine et l'indométacine. La leucocytose correspond à une mobilisation des cellules jeunes de réserve de la moelle qui sont reconnues sur leur noyau peu segmenté et leurs grains azurophiles. Ce phénomène survient sous l'effet de différents médiateurs, les uns, stimulant la prolifération des colonies médullaires, les autres, mobilisant ces cellules ou inhibant les précédents facteurs.

d) Les médiateurs chimiques de l'inflammation

Ils sont plasmatiques et tissulaires.

– **Les médiateurs plasmatiques** sont le système des kinines, celui du complément et les facteurs de coagulation. Leur action est souvent interconnectée, ce qui rend l'analyse difficile. Les *kinines* dérivent de la prékallikréine qui est activée par le facteur Hageman en kalikréine. Celle-ci va donner naissance au kininogène, puis à la bradykinine -nonapeptide). Celle-ci est détruite par la kininase en un passage pulmonaire. La bradykinine induit la contraction des muscles lisses, la vasodilatation des capillaires, avec leur augmentation de perméabilité et la douleur. Elle n'a pas d'effet chimiotactique. La synthèse de la bradykinine peut être inhibée au niveau de la kallikréine, ce qui régule sa synthèse. *Le système du complément* comporte deux

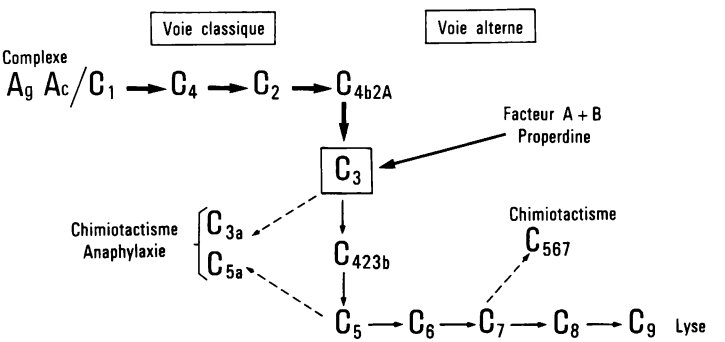


FIG. 10. – *Système du complément.*

voies d'activation aboutissant à l'activation de C_3. La voie classique comporte la séquence, activation du C_1, puis du C_4, puis du C_2 et enfin du C_3. La voie alterne de la properdine stimulé directement C_3. Les sous-produits C_{3a} et C_{5a} ont une action chimiotactique et anaphylatoxique, alors que les sous-produits C_{3b} et C_{5b} opsonizent les bactéries et les particules. Le complexe terminal C_{56789} a une action lytique sur les bactéries et les cellules par destruction des membranes. Les déficits héréditaires du complément à traduction clinique sont les déficits en C_3 et C_5, qui donnent des infections suppurées récidivantes et le déficit en C_1 estérase inhibiteur, qui est la cause des œdèmes angioneurotiques héréditaires récidivants (œdèmes de Quincke). Les *protéines de la coagulation* interviennent également. Les fibrinopeptides augmentent la perméabilité vasculaire et le chimiotactisme. La plasmine a des effets complexes, car elle digère le fibrinogène, active le facteur Hageman, active le C_1 et coupe le C_3 en libérant le facteur C_{3a} (fig. 10).

– **Les médiateurs tissulaires** sont les amines vasoactives, les autacoïdes (dérivés de l'acide arachidonique et des alkyl phosphoglycérides acétylés), les éléments lysosomiaux, les lymphokines et diverses autres substances.

1) *Les amines vasoactives* sont l'histamine et la sérotonine. L'histamine est libérée d'une part, par les mastocytes sous l'action des IgE et d'autre part, par les plaquettes stimulées par les polynucléaires. Cette molécule a une action transitoire purement vasomotrice avec augmentation de la perméabilité. *La sérotonine* des mastocytes, des plaquettes et des cellules entérochromaffines a les mêmes effets, mais plus prolongés.

2) *Les autacoïdes* sont des substances lipidiques acides libérées par les cellules sensibilisées. Les métabolites de l'acide arachidonique se divisent en deux voies métaboliques aboutissant à des familles de substances. Sous

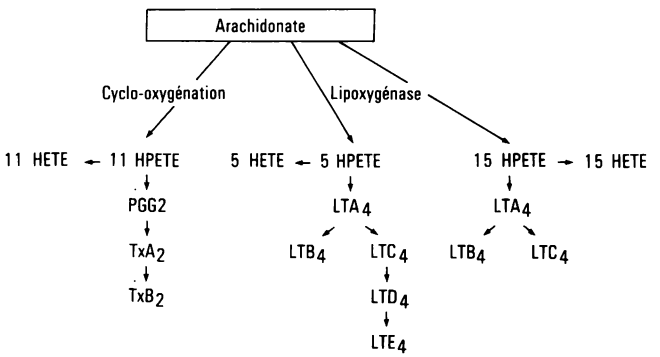


FIG. 11. – *Les autacoïdes.*

l'action d'une cyclo-oxygénase, il y a formation du 11 HETE (acide 5 hydroxyperoxy 6 - 8 - 11 - 14 eicosatetraenoïque) des prostaglandines (PG D_2, PG E_2, PG F_2) et du thromboxane (TxB_2). Les diverses substances ont des effets contractiles musculaires lisses et sur la perméabilité vasculaire qui sont variables. Seul le HETE a une action chimiotactique. Toutes ces substances sont produites et détruites localement. Elles n'agissent pas à distance.

La deuxième voie, plus récemment découverte, est celle qui résulte de l'action de la lipoxygénase, qui permet la synthèse de leukotrienes. (LT B_4, LTC_4, LTD_4). LTB_4 a une importante action chimiotactique, alors que LTC_4 et LTD_4 correspondent à la SRSA (slow reacting substance of anaphylaxis). Les dernières molécules induisent la contraction des muscles lisses. Les *esters de l'acétyl glycéryl phosphorylcholine* sont une autre famille de substances dont la principale est le P.A.F. (platelet activating factor) (fig. 11).

3) *Les lysosomes* peuvent sécréter leur contenu dans le milieu extérieur libérant des protéines et des enzymes. Les *protéines cationiques* lèsent les vaisseaux, entraînent la dégranulation des mastocytes, ont un effet chimiotactique et pyrogène. De plus, elles tuent les bactéries. *Les protéases acides* dégradent la lame basale des vaisseaux et induisent des leukokinines par dégradation des protéines plasmatiques. *Les protéases neutres* dégradent le collagène, l'élastine, les lames basales, le cartilage et la fibrine.

4) *Les lymphokines* sont des médiateurs libérés par les lymphocytes stimulés. Les unes agissent sur les macrophages : « Migration inhibitory factor » (MIF) qui empêche les macrophages de repartir du foyer inflammatoire, « Macrophage activation factor » (MAF) qui stimule leurs sécrétions, facteur chimiotactique pour les macrophages qui les attirent. D'autres lymphokines agissent sur les polynucléaires : facteurs chimiotactiques et « leucocyte inhibitory factor » (LIF). D'autres, encore, agissent sur les lymphocytes : facteur mitogène, facteur agissant sur la production d'anticorps, facteur de transfert. Enfin, les derniers agissent sur d'autres types cellulaires : facteurs cytotoxiques (lymphotoxines), facteur d'inhibition de croissance, facteur d'activation des ostéoclastes, interferon, « Colony stimulating activity » (CSF). Le CSF stimule la prolifération des cellules médullaires.

5) *Diverses autres substances* peuvent également intervenir ce sont entre autres : les facteurs pyrogènes endogènes, les facteurs régulant la leucocytose, la substance P, la neurotensine, la tufstine, l'AMP cyclique, les cathécholamines.

— **Le rôle réciproque** de ces différents médiateurs est difficile à définir, soit qu'ils surviennent successivement ou aient une action transitoire. Les agents principaux qui induisent la rupture des vaisseaux sont les kinines, les amines vasoactives et les prostaglandines.

L'infiltration cellulaire inflammatoire est liée à diverses substances. La fraction C_{5a} du complément attire les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles et les monocytes. Les protéines cationiques lysosomiales attirent les monocytes. L'histamine et l'ECFA (eosinophil chimiotactic factor A) attirent essentiellement les éosinophiles.

e) Conclusion

Les phénomènes généraux de défense non spécifiques sont complexes et régulés par de multiples substances dont les importances relatives sont encore à préciser. Tous les progrès faits dans cette connaissance permettent l'introduction de nouveaux médicaments.

Phénomènes spécifiques ou immunitaires

Ceux-ci sont classiquement divisés en phénomènes humoraux et cellulaires. En fait, il faut y ajouter les autres cellules de la réaction d'hypersensibilité retardée et des notions d'immunomorphologie.

a) Immunité humorale

Elle correspond à la lignée lymphocytaire B et à la production d'immunoglobulines. Les lymphocytes B naissent d'une cellule souche non individualisée. Il apparaît initialement des immunoglobulines de membrane, puis, secondairement, certaines cellules se spécialisent et se transforment en plasmocytes qui synthétisent et sécrètent un seul type d'immunoglobuline. Les lymphocytes B du sang circulant sont dénombrés, soit en utilisant la mise en évidence de leurs immunoglobulines de surface par immunofluorescence, soit par la détection de leurs récepteurs de membrane pour le complément (rosettes EAC) ou le pied (Fc) des immunoglobulines (rosettes EA). Normalement, ils représentent 15 à 30 p. 100 des lymphocytes circulants et se répartissent en 5-10 p. 100 porteurs d'IgM, 12-15 p. 100 d'IgG et 3-6 p. 100 d'IgA. Ils colonisent les organes lymphoïdes où ils se multiplient et peuvent recirculer. Le taux des immunoglobulines circulantes doit être dosé pondéralement. Les IgM, IgG et IgA sont dosées grâce à des plaques d'immuno-diffusion radiale, alors que les IgE et les IgD sont détectées par des méthodes radio-immunologiques et exprimées en unités internationales étant donné leur très faible concentration. Les IgM correspondent à une réponse primaire à un antigène. La réponse secondaire verra apparaître soit des IgG, soit des IgA. Les IgG sont des anticorps circulants qui peuvent diffuser dans tout l'organisme et en assurer la défense notamment contre les agents infectieux. Elles s'y attachent et les détruisent par activation du système du complément. Les IgA se distinguent en circulantes facilement dosables et en sécrétoires dimériques, dont le dosage n'est pas codifié. Les premières inhibent l'activation du complément par les IgG et permettent l'excrétion d'antigènes captés par le foie. Les secondes ont pour rôle essentiel d'enrober et d'exclure les antigènes. Dans certaines circonstances, elles sont capables d'induire l'activation du système du complément par la voie alterne. Les bactéries pathogènes des muqueuses et les agents des méningites possèdent des IgA protéases non inhibables, qui détruisent les IgA sécrétoires. Les IgE anciennement connues sous le nom de reagines jouent un rôle prépondérant dans les réactions allergiques. Le rôle des IgD reste mal précisé. La mise en évidence de la fonction anticorps de ces immunoglobulines repose sur la mise en évidence, soit d'anticorps naturels (anticorps contre les substances de groupe sanguin), soit de cicatrices sérologiques d'infections usuelles (exemples : antistreptolysines O, après une infection streptococcique), soit, même, après une vaccination. Les plasmocytes, cellules

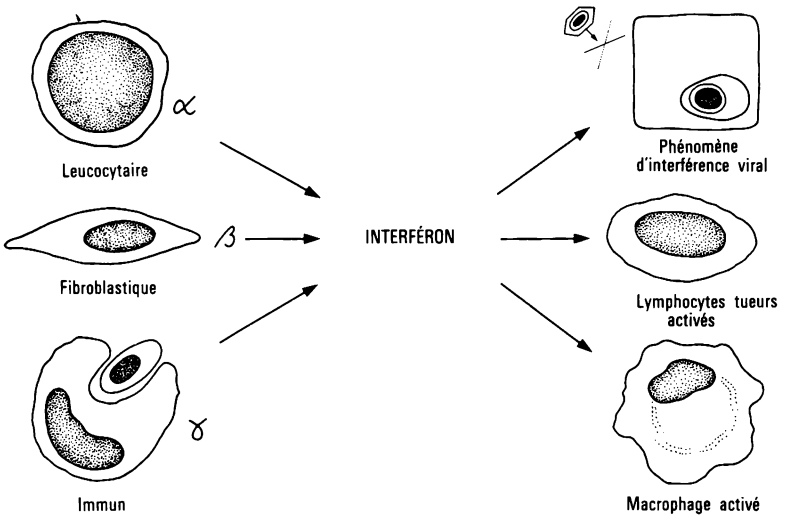


FIG. 12. — *Les interférons et leurs effets* (d'après Virelizier).

tissulaires, seront étudiés avec l'immunomorphologie. Il faut retenir que le nouveau-né possède à la naissance des immunoglobulines maternelles, qui le protègent pendant les trois premiers mois de sa vie.

b) Immunité cellulaire

Elle est rattachée aux lymphocytes T. Ceux-ci naissent comme les précédents d'une cellule souche indifférenciée. Ils migrent d'abord dans le thymus où ils maturent, puis passent dans le sang et vont coloniser les organes lymphoïdes périphériques à partir desquels ils peuvent recirculer. Leur taux sanguin physiologique est de 40 à 70 % et peut être mesuré soit par la méthode des rosettes E, soit par les anticorps monoclonaux OKT (OKT_3). La mise en évidence des trois principales sous-populations fonctionnelles : T aide (« helper »), T suppresseur et cellules NK (natural Killer) reste encore l'apanage de laboratoires spécialisés. Les lymphocytes T suppresseurs sont OKT_5 et OKT_8 positifs et possèdent de plus, des récepteurs pour le pied (Fc) des IgG. Leur taux normal est 20 p. 100 des cellules T. Ces cellules inhibent les activations lymphocytaires T et la production d'immunoglobulines par les cellules B. Les lymphocytes T aide (« helper ») sont OKT_4 positifs (60 p. 100 des lymphocytes T). Ils stimulent l'apparition de la fonction NK, la prolifération des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines. Les lympho-

cytes NK, probablement dérivés des T suppresseurs, ne peuvent être mis en évidence que lors de tests *in vitro* révélant leur propriété de détruire une souche de cellules tumorales directement ou en présence d'anticorps.

L'exploration globale clinique des fonctions lymphocytaires T, utilise les réactions d'hypersensibilité retardée cutanée : tests à la candidine, à la streptokinase, à la tuberculine ou même à la phytohémagglutinine (lectine végétale).

c) Autres agents cellulaires

Les autres agents cellulaires en cause sont les mastocytes éosinophiles et les cellules mononucléées phagocytaires. Les basophiles circulants et les *mastocytes* tissulaires sont des cellules mononucléées dont le cytoplasme contient d'abondants granules métachromatiques. La stimulation de la membrane de ces cellules par la fixation de deux molécules d'IgE entraîne leur dégranulation explosive. Il y a alors libération dans le milieu extérieur de nombreux médiateurs chimiques : histamine, sérotonine, P.A.F., leukotrienes (SRSA), facteurs chimiotactiques pour les éosinophiles et héparine.

Les éosinophiles sont des cellules à noyau encoché et à granules cytoplasmiques éosinophiles. Ils ont une double action. D'une part, ils dégradent les sécrétions mastocytaires et régulent la réaction inflammatoire. D'autre part, ils libèrent des substances toxiques : protéine basique principale, protéine cationique, super-oxydes. Ils possèdent des récepteurs de membrane pour le Fc des immunoglobulines, pour les IgE et pour le complément. *Les cellules mononucléées* phagocytaires sont de grandes cellules, ayant des récepteurs de membrane pour le Fc des IgG et le C_3. Les sous-populations fonctionnelles sont encore mal précisées. Celles qui ont l'antigène Ia de membrane sont spécialisées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes. Il faut y rattacher le système des cellules de Langerhans. Dans d'autres cas, ces cellules se transforment sous l'action des lymphokines, en cellules épithélioïdes ou en cellules géantes. Parfois, la stimulation se traduit par une activation des cellules macrophagiques. Ce terme est imprécis, car utilisé pour toute augmentation de l'activité cellulaire, ce qui fait qu'il est utilisé dans de multiples sens. Ces cellules agissent sur la régulation de la granulopoïèse.

d) Régulation du système immunitaire cellulaire

Elle est complexe et encore mal élucidée. La présentation de l'antigène dépend de sa nature. Les uns sont capables de sensibiliser directement les lymphocytes, alors que les autres doivent être obligatoirement présentés aux lymphocytes par des cellules spécialisées : macrophage Ia positifs ou cellules dendritiques des centres germinatifs. La différenciation du T aide (helper) ne

survient qu'après son contact avec les cellules présentant l'antigène. A l'opposé, les cellules B et les T suppresseurs peuvent proliférer dès leur premier contact avec l'antigène libre en solution. Il est apparu, de plus, que les cellules T possédaient des récepteurs spécialisés dirigés, soit contre les antigènes tissulaires du sujet (HlA-A, -B et -C), soit contre le système D.R. Les cellules dirigées contre les antigènes tissulaires HlA correspondent aux T suppresseurs et aux cellules cytotoxiques alors que celles qui reconnaissent le DR correspondent aux T aide (helper). La présence de ces récepteurs est fondamentale, car elle permet l'accrochage des cellules lymphocytaires sur les autres cellules de l'organisme facilitant ainsi l'action locale. Le fait que ces récepteurs n'entraînent pas de stimulation lymphocytaire contre l'hôte est expliqué par le phénomène de restriction de la sensibilisation, liée à la présence physiologique de l'antigène lors du développement du tissu lymphoïde.

e) Immunomorphologie

Celle-ci repose, d'une part, sur l'analyse morphologique des organes lymphoïdes et d'autre part, sur les apports des techniques spéciales à cette connaissance. Enfin, certaines notions acquises par l'expérimentation animale semblent pouvoir être transposées chez l'homme.

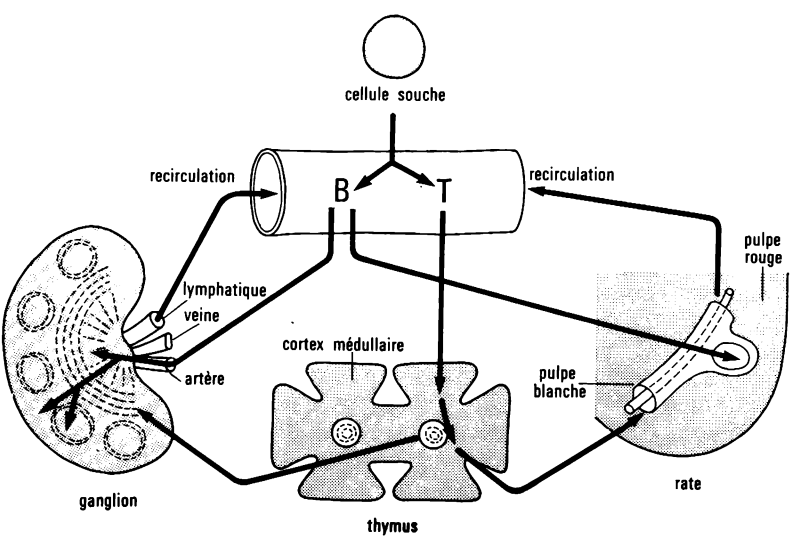


FIG. 13. — *Les lymphocytes dans l'organisme.*

– **Les organes lymphoïdes** sont distingués habituellement en centraux et périphériques. *Le thymus* est l'organe central. Il dérive des 3e et 4e poches branchiales et en tire deux types de composantes épithéliales : l'une, évoluant vers la kératinisation (corpuscules de Hassal) et l'autre, assurant une sécrétion ou même des formations pseudoglandulaires. Il migre lors de l'embyogénèse de la région cervicale dans le médiastin antérieur. Il est colonisé par les lymphocytes qui permettent son développement. Celui-ci aboutit à un organe foliacé comportant une médullaire riche en éléments épithéliaux et pauvre en lymphocytes, qui s'oppose à la corticale très riche en lymphocytes. Les anomalies de développement du thymus peuvent donner des thymus ectopiques, ou réduits à leur ébauche épithéliale immature. L'atrophie thymique survient au décours d'agressions variées et correspond à une disparition de la corticale, avec une augmentation apparente des corpuscules de Hassal qui sont kystiques. Lors de l'involution de cet organe chez l'adulte, il ne reste que quelques travées résiduelles médullaires au sein d'un abondant tissu adipeux. La *rate* est un organe hémolymphatique, développé dans le mésogastre postérieur. Les lymphocytes de la pulpe blanche sont, soit périvasculaires (lymphocytes T), soit donnent des follicules (lymphocytes B). *Les ganglions lymphatiques* se développent sur les carrefours du réseau lymphatique. Ils comportent trois territoires différents. La zone périphérique corticale contient des structures folliculaires ; elle est dite B ; la zone corticale profonde est homogène et contient essentiellement des lymphocytes T, alors que les cordons médullaires sont riches en plasmocytes (lymphocytes B transformés). Les follicules lymphoïdes primordiaux sont nodulaires, homogènes. Lors d'une première stimulation immunitaire, ils augmentent de volume, mais ils ne développent un centre clair que lors d'une réaction anamnestique (ou secondaire). En cas d'hyperstimulation, ils donnent un dessin en carte de géographie. Il existe des cellules ganglionnaires spécialisées : cellules dendritiques des centres germinatifs qui présentent l'antigène, cellules interdigitées de la zone corticale profonde (proches parentes des cellules de Langerhans). Les zones B contiennent, en fait, quelques lymphocytes T (fig. 13).

– **Le système lymphoïde diffus** comporte trois localisations principales. L'anneau de Waldeyer (amygdales palatines, pharyngée et linguale), le système lymphoïde intestinal (plaques de Peyer) et le système lymphoïde bronchique. Dans tous les cas, il y a une structure folliculaire (B) associée à une zone T et l'épithélium de surface est spécialisé, perméable aux substances du milieu extérieur, que ce soit un épithélium malpighien amygdalien (lacunaire) ou un épithélium cylindrique (intestin, bronches).

– **Les techniques spéciales** appliquées à la pathologie sont l'immunocytochimie et le typage des cellules lymphoïdes. Les précipités tissulaires d'immunoglobulines ne sont bien détectés que sur des coupes à congélation. L'enquête immunochimique précise le type d'immunoglobuline présent et l'analyse des différentes fractions du complément qui sont détectés, permet de déduire

le mécanisme d'activation de celui-ci (voie principale ou voie alterne). La détection des immunoglobulines intracytoplasmiques peut se faire tant sur des coupes à congélation que sur des coupes fixées. Elle permet d'apprécier l'existencè des différentes lignées plasmocytaires sécrétant des immunoglobulines. Le typage des populations lymphocytaires est plus difficile, quand il est fait sur des suspensions de cellules, il donne des formules, mais la distribution topographique est perdue. Les cellules T ont une activité enzymatique particulière. Elles possèdent une estérase acide cytoplasmique de topographie ponctuelle. L'apparition des anticorps monoclonaux du type OKT apporte un renouveau méthodologique. Son application tissulaire pose encore des problèmes techniques.

– **Faits déduits de l'expérimentation animale.** La notion de lymphocytes T (thymo-dépendants) et B (burso-dépendants) dérive d'expérimentations aviaires : les zones T et B des organes lymphoïdes ont été démontrées expérimentalement chez l'animal et confirmées chez l'homme par les expériences spontanées de la nature que sont les déficits immunitaires. La notion de migration élective des lymphocytes dans certains territoires (homing) a été démontrée chez l'animal et s'applique particulièrement bien à la prédilection des cellules à IgA pour les muqueuses humaines. La circulation lymphocytaire a été prouvée chez l'animal. Les lymphocytes pénètrent dans les ganglions par les veinules post-capillaires. Celles-ci ont un endothélium cubique spécialisé. Puis, ils recirculent en migrant dans les canaux lymphatiques, qui se drainent dans le canal thoracique avant de se déverser dans le système veineux cave supérieur. La propriété des lymphocytes T de pénétrer et de traverser les épithéliums a été démontrée, d'abord chez l'animal, puis est devenue un élément sémiologique d'identification en pathologie humaine.

– **Tentative de classification syndromique des réactions immunitaires.** La classification la plus connue est celle de Gel et Coombs qui comporte quatre types. *Le Type I* répond à la réaction anaphylactique et aux réactions d'hypersensibilité immédiates. Il met en jeu les mastocytes stimulés par les IgE, les éosinophiles et les médiateurs de ces cellules (exemples : anaphylaxie, urticaire, œdème angioneurotique, atopie). *Le Type II* ou réaction cytotoxique est dû à la fixation tissulaire d'immunoglobuline G qui activent le complément. Ce dernier détruit les cellules atteintes (exemples : anémies hémolytiques à anticorps chauds, syndrome de Goodposture). *Le Type III* ou pathologie à immunocomplexes comporte des immuns complexes circulants qui se déposent dans les tissus et activent le complément. Il y a alors attraction des polynucléaires qui libèrent des enzymes lytiques (exemples : lupus érythémateux aigu disséminé, endocardites bactériennes subaiguës, cancers). *Le Type IV* ou à médiation cellulaire correspond au tableau des réactions d'hypersensibilité retardée. Les cellules lymphocytaires T activées deviennent cytotoxiques et relâchent de nombreuses lymphokines (maladies infectieuses, exemples : tuberculose, maladies auto-immunes, exemples : polyarthrite

rhumatoïde..., rejets de greffe). Cette classification bien qu'usuelle, et pratique est par trop schématique et n'explique pas toujours les faits observés. Il s'agit d'un outil de travail utile en attendant de nouveaux progrès conceptuels.

L'étude expérimentale chez l'animal des réactions d'hypersensibilité retardée a démontré qu'elles revêtaient deux types morphologiques. L'un est folliculaire tuberculoïde associant des cellules géantes, des cellules épithélioïdes et des lymphocytes. L'autre est plus diffus, lymphoplasmocytaire associé à de nombreux mastocytes, qui ne sont détectés que par les colorations spéciales.

Mécanismes des lésions cellulaires et tissulaires

La destruction des cellules peut être soit, directement liée à l'agent pathogène, soit indirectement liée à celui-ci, qu'il s'agisse de toxines, d'une surinfection ou par l'intermédiaire d'une réaction inflammatoire générale ou spécifique.

– **Les lésions dues à l'action directe** de l'agent pathogène sont différentes pour les épithéliums et pour les cellules phagocytaires. Les *épithéliums* peuvent être détruits par des agents physiques (gelure, brûlure) ou par des agents chimiques (acides, caustiques). Dans d'autres cas, ils seront détruits par un agent infectieux au premier rang desquels viennent les virus pathogènes (rhinovirus, picornavirus, poxvirus, herpes virus), qui colonisent ces cellules. Toutes ces lésions épithéliales sont susceptibles de se surinfecter. Il faut y rattacher les mycoplasmes qui s'attachent aux cellules épithéliales et les chlamidia qui prolifèrent dans leur cytoplasme. *Les cellules phagocytaires* pour leur part, peuvent également être détruites par les agents pathogènes ingérés. Par exemple, la silice entraîne la mort des cellules colonisées. Il faut rapprocher de ces lésions, l'atteinte des neurones moteurs par le virus de la poliomyélite et l'atteinte endothéliale due aux rickettsies.

– **Les lésions cellulaires liées à l'action de toxines** sont indirectes et à distance du foyer infectieux causal. Les *exotoxines* sont essentiellement sécrétées par les bactéries gram positives : staphylocoque doré, clostridium perfringens, escherichia coli. Les staphylocoques dorés qui possèdent un plasmide induisant l'exotoxine entraînent une desquamation cutanée diffuse par clivage de l'épiderme au niveau de la couche granuleuse. Clostridium perfringens qui est un saprophyte intestinal anaérobie peut se développer dans les tissus nécrosés et libérer une toxine. L'atteinte sous-cutanée donne le tableau de la gangrène gazeuse, l'atteinte utérine post-abortum peut entraîner une libération massive de toxines induisant un syndrome hémolytique. Escherichia coli peut libérer une exotoxine détruisant les cellules épithéliales intestinales. *Les endotoxines* sont des constituants de la paroi bactérienne qui ne sont libérés qu'à l'occasion de la destruction de la bactérie. La toxine diphtérique (Corynebacterium diphteriae) a deux cibles, l'une nerveuse, l'autre

myocardique. La toxine tétanique, elle est captée par les axones et diffuse dans le système nerveux. Les streptocoques de la scarlatine libèrent une toxine érythrogène. Les bactéries gram négatives d'origine intestinale, possèdent également des endotoxines, qui peuvent être libérées à l'occasion de manœuvres endoscopiques urologiques ou de septicémie. Celles-ci induisent un choc toxique grave chez le patient.

– **Lésions dues à la réaction inflammatoire non spécifique** : les cellules détruites libèrent des protéines et des enzymes. Les cellules inflammatoires phagocytaires stimulées, sécrètent des enzymes et des superoxydes. Les polynucléaires neutrophiles sécrètent les protéases neutres de leurs granules (élastase, cathépsine G, collagénase et sérine protéase). Les macrophages sécrètent également une élastase différente de celle des polynucléaires, une procollagénase et un activateur du plasminogène. Ces enzymes tendent à digérer les éléments collagènes avoisinants et sont normalement inhibés par des anti-enzymes. Les uns, α_1 antitrypsine, α_1 antichymotrypsine et α_2 macroglobuline sont synthétisés essentiellement dans le foie. Les autres sont des inhibiteurs locaux des protéinases sécrétés au niveau des surfaces muqueuses. Les polynucléaires et les macrophages stimulés sécrètent également des peroxydes, de l'oxygène singulet et de l'eau oxygénée. Ces éléments sont toxiques pour les agents pathogènes et pour les cellules de voisinage. De plus l'action combinée myeloperoxydase, H_2O_2, halogène (Iode ou Chlore) est capable d'inactiver les anti-protéases (α_1 antitrypsine et inhibiteurs muqueux des protéinases). Enfin, les protéines basiques et cationiques des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont toxiques pour les cellules épithéliales.

– **Lésions propres à la réaction immunitaire** : celles-ci peuvent être distinguées en quatre catégories principales : réaction allergique, réaction due à des immunoglobulines, pathologie liée à des immun-complexes et hypersensibilité retardée.

Les réactions allergiques mettent en jeu les sécrétions des mastocytes et des éosinophiles. Elles sont peu destructrices.

Les réactions, dues à des immunoglobulines, peuvent être de deux types. Soit, il s'agit d'une réaction croisée entre l'antigène bactérien et un antigène cellulaire (exemple : anémie hémolytique à auto-anticorps anti-I des infections à mycoplasme), soit, il apparaît au décours d'un syndrome infectieux des anticorps antimembrane basale pulmonaire et rénale, pour une raison inconnue (syndrome de Goodpasture).

Les immuncomplexes circulants contiennent souvent un antigène inconnu. Ils se fixent électivement sur certains viscères, exemple : glomérules rénaux et les lésions satellites sont dues à l'activation du complément qui, d'une part, détruit les cellules de voisinage et d'autre part, attire des cellules inflammatoires.

Les réactions d'hypersensibilité retardée mettent en jeu, essentiellement, les lymphocytes cytotoxiques et leurs sécrétions. Il s'y surajoute l'action des macrophages activés.

2° Aspects particuliers de l'inflammation

Infections bactériennes à gram positif et négatif

Il s'agit des germes les plus fréquemment rencontrés en pathologie humaine. Schématiquement, les affections à gram positif sont plus fréquentes au-dessus du diaphragme et celles à gram négatif en dessous. Les syndromes anatomocliniques réalisés sont variés et vont de l'infection suppurée localisée à l'infection non suppurative ou aux syndromes toxi-infectieux et septicémiques.

a) Infection localisée suppurée

Cliniquement, une lésion superficielle donnera les signes cardinaux de l'inflammation aiguë : tumeur, douleur, rougeur et chaleur. En fait, les lésions profondes ne donnent qu'un syndrome fébrile, parfois douloureux (fig. 14).

Biologiquement, il existe toujours une polynucléose neutrophile et une accélération de la vitesse de sédimentation. *L'agent infectieux*, dit pyogène, est soit un gram positif, soit plus rarement, un gram négatif. Il s'agit essentiellement de bactéries à développement extracellulaire, dont le type dépend du siège de l'infection. Leur mode de pénétration et de dissémination, suit schématiquement quatre mécanismes. Soit, il y a eu effraction des barrières épithéliales avec inoculation de l'agent pathogène (exemples : piqûre cutanée, perforation intestinale, etc.). Soit, il s'agit d'une infection canalaire, le plus souvent ascendante développée à la faveur d'un obstacle, cause d'une stase permettant la pousse bactérienne. Il existe, alors, un syndrome fébrile oscillant évocateur (exemples : voies biliaires, appareil excréto-urinaire, bronches). Soit, après une inoculation initiale, l'agent pénètre dans les vaisseaux lymphatiques et est arrêté au premier filtre ganglionnaire (exemple : adénite satellite). Soit, enfin, il existe une dissémination vasculaire le plus souvent à partir d'un foyer périphérique, qui aboutit à une fixation bactérienne viscérale (exemple : endocardite bactérienne due à un foyer dentaire).

Les lésions réalisées peuvent être focales, mal limitées, localisées ou endoluminales canalaires.

Les *lésions focales* et *mal limitées* sont les phlegmons ou cellulites. Tous les signes cardinaux de la réaction inflammatoire sont présents et il existe une infiltration locale, faite d'un granulome polymorphe où prédominent les polynucléaires neutrophiles (exemples : phlegmons du plancher de la bouche, de l'amygdale, des gaines tendineuses périphériques). Une telle lésion n'évolue pas vers la collection comme les abcès pour des raisons mal connues.

Les *lésions localisées* sont les abcès. Elles subissent une évolution cyclique dans laquelle le médecin aura à intervenir. Par exemple, dans un abcès sous-cutané (appelé panaris, au niveau de doigts ou tourniole, quand il est

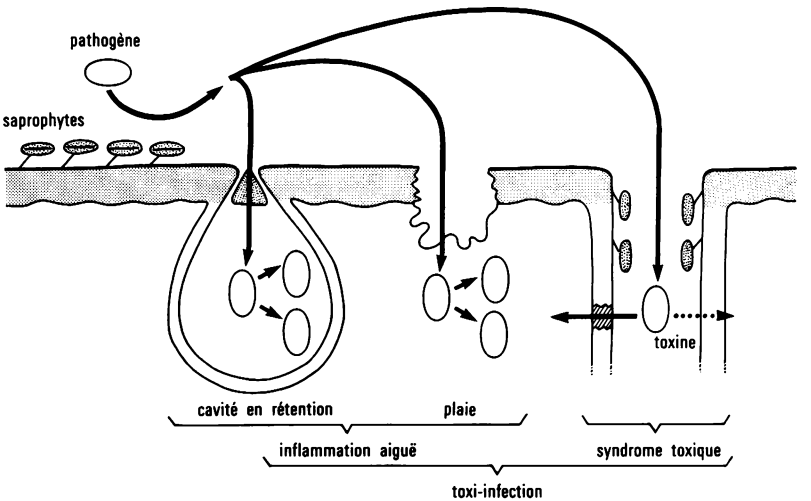


FIG. 14. — *Infection bactérienne usuelle.*

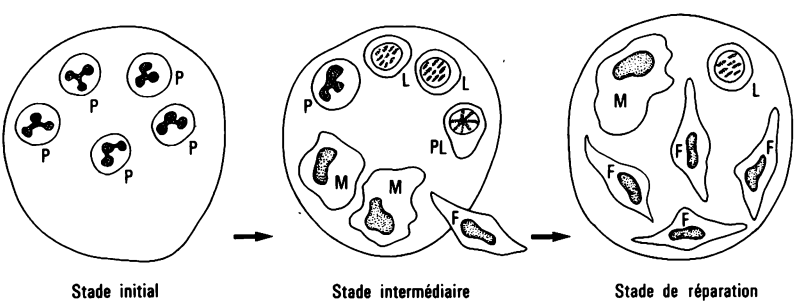


FIG. 15. — *Stades évolutifs de l'inflammation à polynucléaires*
(P : polynucléaire ; M : macrophage ; L : lymphocytes ; PL : plasmocyte ; F : fibroblaste).

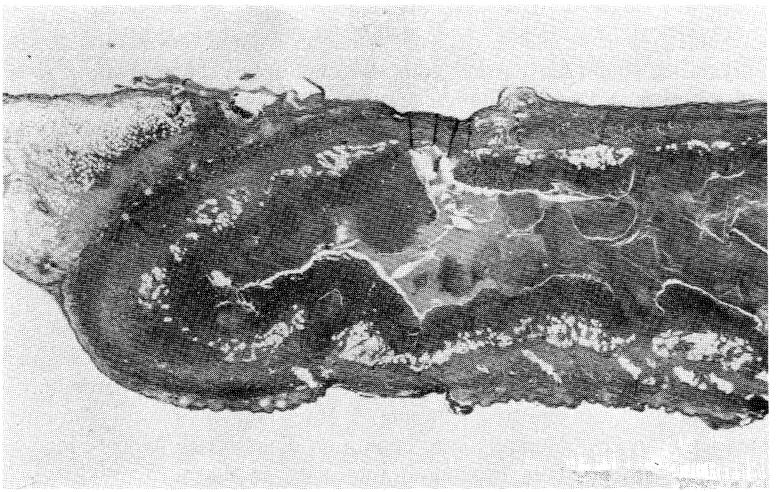


FIG. 16 a. — *Endoappendicite aiguë suppurée ulcérée (pièce opératoire).*

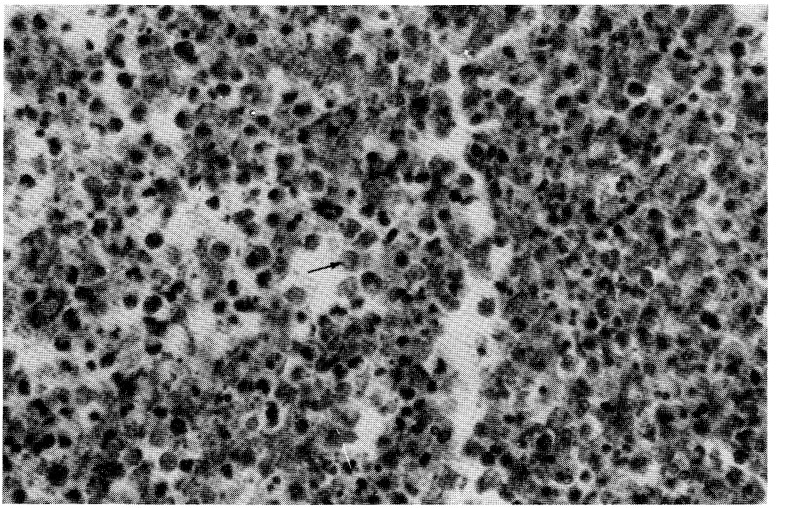


FIG. 16 b. — *Pus comportant des polynucléaires altérés.*

périunguéal), il y a une inoculation locale d'un agent pathogène, qui se multiplie. La réaction inflammatoire, qui se développe, donne un afflux de polynucléaires neutrophiles, qui vont livrer un combat contre l'envahisseur. L'organisme établit une barrière complexe, limitant ce champ d'affrontement. Celle-ci est faite d'éléments lymphocytaires et plasmocytaires et de protéines circulantes (fibrine qui coagule, anticorps, complément, anti-enzymes). Les polynucléaires morts deviennent arrondis et perdent leur noyaux (pyocytes). Les enzymes qu'ils ont relâchés, digèrent le tissu avoisinant, aboutissant à la collection de ces polynucléaires morts (ou pus) dans une cavité néoformée. Ce pus, véritable corps étranger, tend alors à être évacué par l'organisme vers l'extérieur, à travers la peau. Le rôle du médecin est soit d'agir très précocément, afin d'éviter une telle évolution, soit, plus tard, de favoriser l'évolution spontanée et de la canaliser (incision et drainage), afin d'éviter qu'elle ne se prolonge ou se complique. Les folliculites péripilaires suivent le même schéma évolutif. Il en est, de même, des abcès viscéraux avec quelques particularités, selon leur siège. Les plus fréquents sont les abcès pulmonaires qui se drainent dans les bronches (vomique) avec apparition d'une image hydroaérique (niveau liquide) les abcès hépatiques (profonds, le diagnostic difficile), les abcès sous phréniques qui compliquent toujours une perforation digestive, les abcès rénaux ou rétropéritonéaux, qui compliquent des pyélonéphrites ascendantes, les abcès de la marge anale associés à des fistules (fig. 15 et 16).

Les atteintes *endoluminales canalaires* correspondent à un développement de l'agent pathogène dans la lumière du canal. Les polynucléaires y affluent et sont retrouvés dans les sécrétions. La paroi canalaire, elle-même, comporte des signes de souffrance des cellules épithéliales de bordure et une réaction inflammatoire interstitielle, dont le rôle est de limiter la pathologie à la structure canalaire. Il s'agit, là encore, d'éléments lymphocytaires et de protéines circulantes. Ces lésions se retrouvent au cours des parotidites suppurées du sujet âgé dénutri, au cours des angiocholites ascendantes, des pyélonéphrites ascendantes, des entérites aiguës (exemple : à shigelles), des uréthrites aiguës (exemple : gonococcie). Il faut en rapprocher les atteintes cavitaires : sinusites, amygdalites cryptiques, pleurésie, bronchopneumonie.

La mise en évidence de l'agent causal relève essentiellement des techniques bactériologiques (exemple : prélèvements stériles sur la pièce opératoire). L'analyse morphologique pure est peu sensible et non spécifique, même en utilisant des colorations spéciales. Celles-ci ne sont positives que quand il existe un très grand nombre d'agents infectieux. L'immunofluorescence ne peut être faite que dans des laboratoires spécialisés. Malgré toutes les recherches, un certain nombre de lésions suppurées, vérifiées morphologiquement ne sont pas rattachées à un agent étiologique, soit que celui-ci n'ait pas poussé, soit qu'il soit méconnu pour des raisons techniques. Ces dernières années de nouveaux agents pathogènes ont été mis en évidence. Par exemple, les légionnelloses ont été découvertes à l'occasion d'une épidémie touchant les anciens combattants américains (légionnaires) à l'occasion d'un congrès. Le nom de légionnellose

vient de légionnaire et il a été découvert que l'agent pathogène était une bactérie particulièrement difficile à cultiver. Des enquêtes complémentaires et rétrospectives ont permis de confirmer ce cadre et de préciser qu'il s'agissait d'une famille de bactéries pathogènes pour l'homme.

b) Infection non suppurée

Il s'agit principalement de bacilles gram négatif à développement intracellulaire. Les salmonelles peuvent donner une maladie généralisée (fièvres typhoïdes et paratyphoïdes) à point de départ digestif, ou une symptomatologie purement digestive. Ces bacilles sont capables de traverser la barrière épithéliale digestive. Ils circulent dans la lymphe et le sang et sont ingérés par les cellules du système mononucléé phagocytaire. Ces cellules stimulées augmentent de nombre et ont une intense activité érythrophagocytaire, qui se retrouve notamment au niveau des plaques de peyer de l'intestin et des ganglions mésentériques. Une complication classique est la perforation digestive. L'étude soigneuse de la pièce opératoire permettra d'évoquer le diagnostic si celui-ci était méconnu. D'autres variétés de salmonelles n'induisent qu'une gastroentérite aiguë avec exsudation de polynucléaires dans la lumière intestinale. Les shigelles, pour leur part, colonisent les cellules épithéliales de bordure de l'intestin, entraînant des phénomènes locaux de nécrose avec formation de fausses membranes fibrineuses. La lésion est souvent limitée à la muqueuse intestinale et consiste en une infiltration de polynucléaires dans le chorion et la musculaire muqueuse. Les yersinoses (ou pasteurelles) sont aussi un cadre important. Certes, la peste a eu son heure de gloire, mais récemment il a été découvert qu'il existait d'autres agents pathogènes pour l'homme dans ce groupe. Ceux-ci résistent au froid et sont retrouvés dans les glaces ou les aliments congelés, ce qui en fait une pathologie d'avenir. La symptomatologie est principalement intestinale, mais peut aussi réaliser des syndromes proches de la typhoïde. La lésion est faite d'une infiltration d'histiocytes transformés (cellules épithélioïdes) qui se développent dans les plaques de peyer et les ganglions mésentériques. Le diagnostic ne peut être que suggéré par l'analyse morphologique et nécessite une confirmation bactériologique ou sérologique. Les brucelles atteignent plus rarement l'homme et diffusent dans tout le système mononucléé phagocytaire. Elles donnent des lésions histiocytaires destructives proches parentes de celles de la tuberculose avec constitution de cellules épithélioïdes et de cellules géantes. Dans certains cas, il peut même y avoir une nécrose caséeuse.

c) Syndromes toxi-infectieux

Ceux-ci sont le plus souvent liés à des gram négatifs sécrétant une toxine. Le fait morphologique frappant est la discordance entre le foyer causal discret et l'importance de la symptomatologie générale. Ceci doit notamment être gardé à l'esprit lors de l'autopsie des formes mortelles. Il faut distinguer deux

grands cadres selon que l'agent causal est purement intraluminal (dans un prolongement du milieu extérieur) ou a pénétré dans l'organisme.

Les agents endoluminaux prolifèrent localement et agissent à distance par leur toxine. Lors de la diphtérie, corynebacterium diphteriae donne une angine à fausses membranes. Celles-ci sont constituées de débris cellulaires, de polynucléaires et de fibrine coagulée. Les manifestations toxiques périphériques sont essentiellement nerveuses cérébrales ou ganglionnaires cardiaques avec bloc auriculo-ventriculaire. Les lésions nerveuses sont purement œdémateuses et nécrotiques. Dans les formes graves, les fausses membranes gagnent le larynx et la trachée et déterminent un syndrome asphyxique. Les diarrhées toxiques sont généralement dues à un agent infectieux à prolifération intestinale, qui sécrète une toxine agissant sur l'épithélium intestinal qui se met à hypersécréter, exemples : choléra, escherichia coli (si la bactérie possède et la capacité de se fixer à l'intestin et à un plasmide toxique), clostridium perfringens, certains staphylocoques dorés, etc. Sur les prélèvements, l'épithélium de bordure est conservé et il existe une congestion intense du chorion.

Les agents diffusants dans l'organisme réalisent des tableaux de bactériémie à gram négatif avec choc toxique. Il s'agit, le plus souvent, d'agents commensaux intestinaux qui deviennent pathogènes à l'occasion d'un déficit immunitaire (exemple : leucose traitée) ou d'une inoculation traumatique. L'autopsie révèle un foyer inflammatoire causal et des lésions polyviscérales liées au choc : œdème pulmonaire hémorragique avec membranes hyalines, nécrose tubulaire rénale ou même nécrose corticale rénale, foyers nécrotiques cardiaques, ulcérations superficielles intestinales et thromboses capillaires disséminées.

d) Syndromes septicémiques

Il s'agit de la dissémination sanguine d'un agent pathogène à partir d'un foyer septique. Celle-ci est à différencier de la bactériémie qui est un phénomène éphémère sans symptomatologie. Dans les deux cas, le germe ne peut être isolé que par l'hémoculture. La septicémie pure donne peu de signes morphologiques, en dehors, d'une vacuolisation des polynucléaires circulants et d'une érythrophagocytose médullaire. La septicopyohémie correspond à une forme compliquée d'un ensemencement multiviscéral aboutissant à la constitution d'abcès multiples. La particularité des septicémies à germes anaérobies est d'être généralement polymicrobienne.

e) Déficits immunitaires

La maladie granulomateuse familiale se traduit par des infections récidivantes à germes catalase positifs. Elle traduit un déficit de la bactéricide du polynucléaire pour ceux-ci. Il y a souvent constitution d'abcès hépatiques et de granulomes complexes tatoués d'histiocytes pigmentés. Il s'agit d'une

maladie héréditaire à transmission dominante liée au sexe, ne touchant que les garçons (chromosome X).

Les autres déficits de la bactéricidie sont beaucoup plus rares (exemple : maladie de Chediak Igashi, etc.).

Infections à mycobactéries

Ce sont des bactéries en bâtonnet qui ne prennent pas les colorations usuelles (gram), mais dont la paroi, riche en cires et en lipides, fixe électivement la fuchsine de Ziehl et l'auramine. Elles sont ubiquitaires et peuvent être subdivisées en trois groupes principaux. Celles qui sont des parasites intracellulaires facultatifs des macrophages, correspondent aux agents pathogènes les plus fréquents. Celle qui est un parasite intracellulaire obligatoire : mycobacterium leprae. Enfin, il existe des saprophytes multiples dont le plus fréquent est cutané (mycobacterium smegmatis).

a) La tuberculose

C'est par définition, une infection torpide prolongée de l'homme par mycobacterium tuberculosis (bacille de Koch). Cette définition est actuellement trop restrictive, car le même tableau peut être dû à d'autres variétés de mycobactéries. La transmission est interhumaine principalement par inhalation des aérosols de bacilles, créés par la toux des sujets malades.

– **La tuberculose pulmonaire** sera donc envisagée en premier.

1) Le terme de *primo-infection* est réservé à l'infection initiale. Celle-ci comporte un chancre d'inoculation pulmonaire, qui correspond à un foyer nécrotique inflammatoire non spécifique et une adénopathie hilaire satellite qui correspond déjà à l'apparition d'une hypersensibilité avec constitution de lésions folliculaires ou caséeuses.

2) *La tuberculose pulmonaire de réinfection ou de réactivation* correspond au développement ultérieur de lésions plus complexes. Celles-ci prédominent dans les segments postéro-supérieurs des lobes pulmonaires. La macroscopie de ces lésions a été développée par l'établissement des corrélations anatomo-radiologiques et comprend trois types de lésions. Les nodules sont arrondis, bien limités et sont subdivisés en granulations miliaires de diamètre inférieur à 1 mm, en tubercules plus ou moins confluents et en tuberculomes ou formes pseudotumorales de quelques centimètres de diamètre. Les infiltrats pour leurs parts sont des plages à limite inhomogène et les cavernes correspondent à l'apparition de lésions excavées intraparenchymateuses. Microscopiquement, il existe, d'une part, une nécrose caséeuse et d'autre part, des lésions folliculaires (fig. 18, 19 et 20).

3) *La nécrose caséeuse* tire son nom de sa ressemblance avec du lait coagulé : caséum. Histologiquement, elle est éosinophile homogène et ne

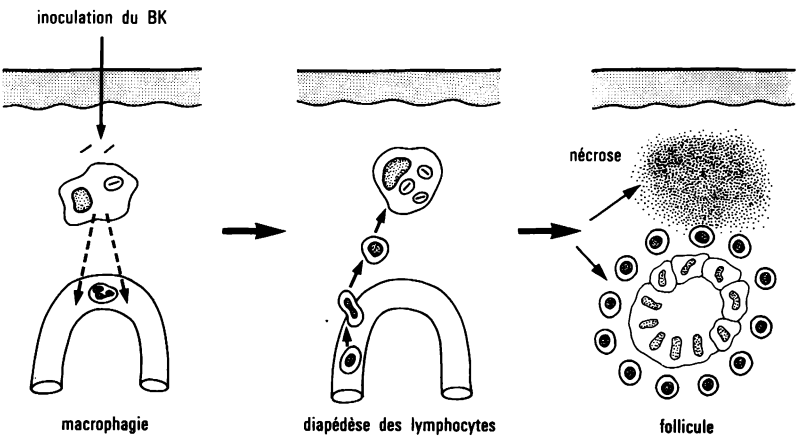


FIG. 17. – *Pathogénie des lésions tuberculeuses.*

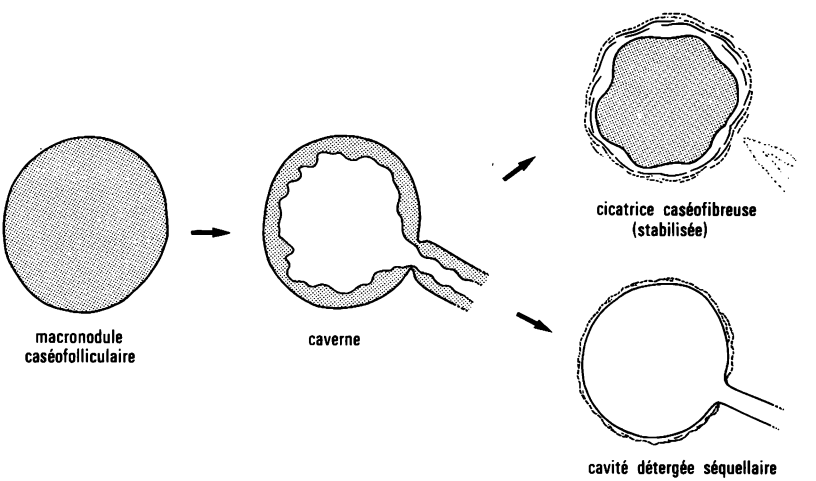
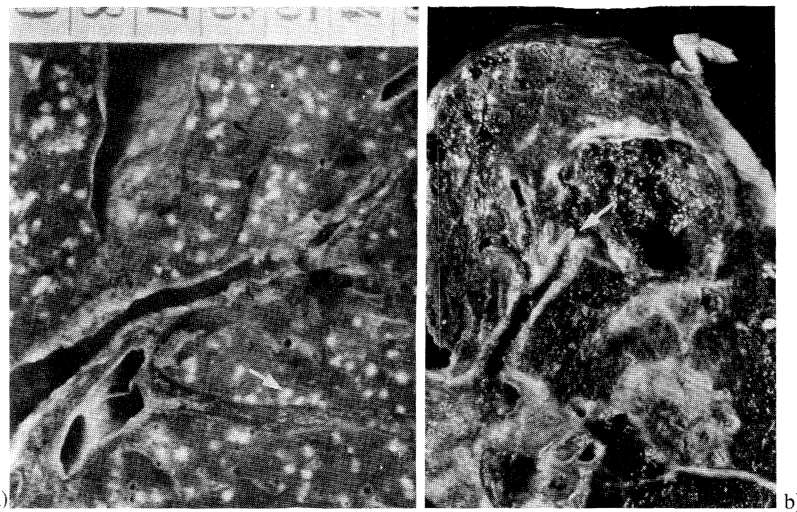
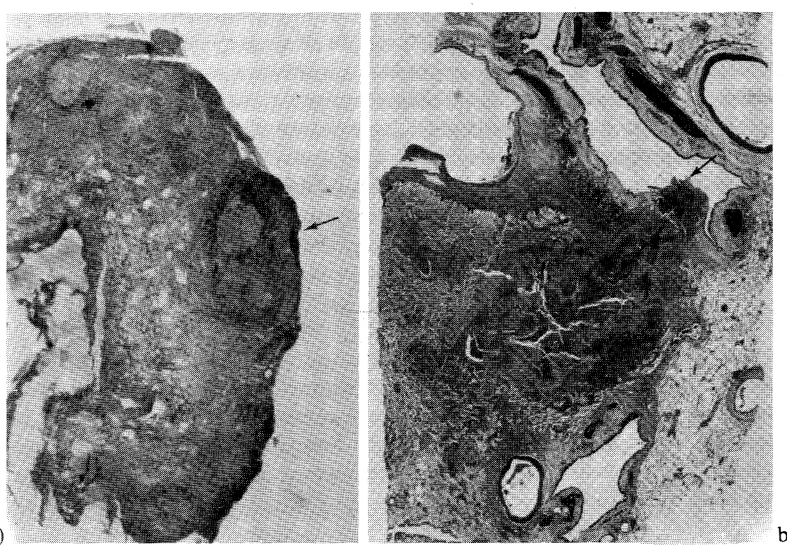


FIG. 18. – *La caverne tuberculeuse.*



a) b)

FIG. 19 a. — *Miliaire pulmonaire (autopsie).*
FIG. 19 b. — *Caverne tuberculeuse pulmonaire (autopsie).*



a) b)

FIG. 20 a. — *Diagnostic d'une tuberculose pleurale par la biopsie (lésions folliculaires).*
FIG. 20 b. — *Fistulisation bronchique d'une tuberculose caséeuse pulmonaire (pièce opératoire d'une forme pseudo-tumorale).*

comporte pas de débris nucléaires. Elle est riche en lipides susceptibles de donner des savons calciques (calcification) et peut se liquéfier ou se solidifier par un mécanisme inconnu.

4) *Les lésions folliculaires* sont composées au centre, de cellules épithélioïdes éosinophiles à noyau clair et de cellules géantes (ou de Langhans) qui sont de grande taille et dont les noyaux multiples se disposent en fer à cheval à la périphérie du cytoplasme. Il s'y associe toujours une couronne lymphocytaire périphérique. La présence d'une réaction de *sclérose* collagène fibrillaire correspond déjà à une évolution de type cicatriciel. Souvent, les lésions sont complexes, mélangeant les éléments précédemment cités.

L'évolution spontanée de cette tuberculose se fait vers l'extension. Celle-ci est locale au début, puis rapidement, elle peut se rompre dans des cavités adjacentes, qu'elle contamine. L'extension canalaire peut être bronchique, contaminant tout un lobe (exemple : fistulisation bronchique d'un ganglion hilaire) ou pleurale. L'extension lymphatique donne des ganglions hilaires ou cervicaux bilatéraux surtout chez les sujets noirs ou nord africains. L'extension hématogène est la source de formes graves septicémiques, appelées miliaires dont les lésions sont souvent purement nécrotiques. L'apparition des cavités ou cavernes pose des problèmes propres. Celles-ci sont revêtues de caséum où fourmillent les bacilles, qui sont aérobies. Il s'y associe des lésions folliculaires anarchiques et une réaction conjonctive périphérique, avec remodellement de l'arbre artériel bronchique, qui comporte des territoires anévrysmaux. Son évolution peut se faire, soit vers la rétraction, soit vers la détersion d'une cavité béante séquellaire, qui sera la source de complications par développement local de colonies d'aspergillus fumigatus. A la fin, il existe toujours des séquelles, soit que celles-ci aient la forme de cicatrices rétractiles, soit, qu'il s'agisse de foyers résiduels inactifs composés d'un centre caséeux calcifié entouré par une coque collagène. Le traitement accélère l'évolution des lésions et évite l'extension de la maladie. Les lésions cicatricielles des hiles pulmonaires peuvent entraîner des sténoses bronchiques : « maladie du hile ».

5) *La tuberculose extrapulmonaire* peut se voir dans deux circonstances, selon qu'elle est associée ou non à une tuberculose pulmonaire active.

– **Les lésions liées à une tuberculose pulmonaire** active sont la pleurésie tuberculeuse, la laryngite tuberculeuse (qui est un signe de gravité) et la tuberculose intestinale iléocœcale, qui reste une complication rare et tardive. La pleurésie tuberculeuse est essentiellement lymphocytaire et comporte une dissémination folliculaire pleurale, qui permet de faire le diagnostic sur des biopsies à l'aiguille.

– **Les lésions indépendantes de la tuberculose pulmonaire** sont les méningites, l'atteinte urogénitale et les lésions ostéoarticulaires. La méningite tuberculeuse est lymphocytaire et prédomine au niveau de la base du cerveau. La tuberculose urogénitale est une maladie d'appareil. La tuberculose rénale peut donner des cavernes, dont les débris s'évacuent dans l'uretère, qu'ils ense-

mencent. Il en résulte des sténoses urétérales, source de séquelles ou complications hydronéphrotiques. La tuberculose épididymaire chez l'homme y est fréquemment associée. La tuberculose salpingo-ovarienne ou même endométriale chez la femme est une cause importante de stérilité. Il faut savoir que l'endomètre s'évacuant physiologiquement, tous les 20 jours environ, il faudra faire une biopsie diagnostique en fin de cycle, afin d'avoir un endomètre contenant des lésions tuberculoïdes. L'atteinte ostéo-articulaire des membres s'appelle encore parfois des « tumeurs blanches » du fait de leur caractère inflammatoire peu marqué. L'atteinte discale vertébrale s'appelle le mal de Pott. Ces tuberculoses articulaires souvent méconnues se compliquent de fusées caséeuses (abcès froids) le long des gaines musculaires. Ceux-ci peuvent se fistuliser à la peau et se surinfecter, ce qui modifie leur aspect histologique et peut poser des problèmes diagnostiques sur une biopsie. De multiples autres viscères peuvent être atteints au cours de la tuberculose.

- **Pathogénie de la tuberculose** (fig. 17)

1) *Le bacille de Koch est un parasite intra et extracellulaire* du système mononucléé phagocytaire. Quand un histiocyte est colonisé, il devient incapable de se multiplier, alors que le bacille, lui, peut se multiplier dans la cellule.

La régulation de ce phénomène est mal connue. Soit le macrophage est capable d'inhiber la prolifération des bacilles, ou même, de les détruire, soit il les laisse proliférer. Comme il s'agit de cellules mobiles, elles assurent la dissémination de l'infection dans l'organisme et peuvent être la source de foyers quiescents, qui seront l'objet d'une reviviscence ultérieure à l'occasion d'une altération des mécanismes de défense. La pénétration intracellulaire des médicaments est médiocre et n'a qu'une action bactériostatique. Les bacilles sont capables de proliférer dans le caséum principalement au contact de l'air (germe aérobie) ce qui explique que les tuberculoses excavées sont riches en bacilles, (10^7 à 10^9 bacilles par cavité), dès l'examen direct, de l'expectoration, alors que dans les autres cas, il faut avoir recours à la culture.

2) *La réaction immunitaire* de l'individu est complexe, car il y a sensibilisation, vis-à-vis des produits sécrétés par l'agent et vis-à-vis de ses constituants. La sensibilisation aux sécrétions et aux éléments de la paroi bactérienne (Cires D et protéines) entraîne une réaction d'hypersensibilité retardée, car mettant 24 à 48 heures à se constituer. Cette sensibilisation est explorée par la tuberculine (cuti et intradermo-réaction). Les sujets sensibilisés font des lésions folliculaires ou même parfois nécrotiques, en cas d'hypersensibilisation. Les lymphocytes T sensibilisés induisent la formation, d'une part, de la nécrose caséeuse et d'autre part, les lésions de type folliculaire. Les macrophages recrutés localement se divisent activement et se transforment en cellules épithélioïdes et en cellules géantes. Il s'agit d'un granulome à taux de renouvellement cellulaire rapide. Le caractère bénéfique de cette réaction est probable mais peut aussi dépasser son but, s'il y a hypersensibilisation et

nécrose excessive. La sensibilisation à des complexes RNA protéines bactériennes entraîne une résistance à l'infection tuberculeuse, sans réaction d'hypersensibilité retardée. Il semble qu'une autre population lymphocytaire T stimule alors la bactéricidie des macrophages.

La vaccination par le BCG utilise une souche de bacilles de Koch vivants atténués. Elle doit être proscrite en cas de déficit immunitaire cellulaire, car elle donne alors une BCGite généralisée, éventuellement mortelle. De plus, les sujets immunodéprimés font des tuberculoses graves disséminées et atypiques, car ils ne savent plus faire de lésions folliculaires.

3) *Mise en évidence du bacille* : la mise en évidence morphologique repose sur ses affinités tinctoriales et ne fait que démontrer la présence d'une mycobactérie. Son typage exact ne peut être fait que par la culture dans les services de bactériologie. La coloration à la fuchsine de Ziehl donne une coloration rose des bacilles, qui est acido et alcoolo-résistant. Cette méthode est peu sensible. La coloration par l'auramine nécessite une lecture dans un microscope à fluorescence et elle est beaucoup plus sensible. La coloration de Grocott met en évidence les bacilles, notamment quand ceux-ci sont partiellement détruits et ont perdu leurs affinités tinctoriales précédentes. Cette mise en évidence directe peut être négative et l'agent pathogène ne sera alors isolé que par la culture.

b) Syndromes tuberculeux

Ils sont dus à d'autres mycobactéries. Ceux-ci sont développés depuis la régression de la tuberculose.

- *Mycobacterium bovis* contamine généralement l'homme par l'intermédiaire du lait d'un animal, atteint de la maladie. Ceci explique que la primo-infection soit souvent intestinale et méconnue.

- *Mycobacterium Kansasii* et mycobacterium intracellulare ont également été reconnus comme pathogènes pour l'homme et donnent des lésions cliniques et morphologiques superposables à celles de la tuberculose.

- *Mycobacterium Xenopi* est souvent associé à une maladie tuberculeuse et sa pathogénicité propre est encore discutée.

- *Mycobacterium avium* qui est pathogène chez les oiseaux et le porc, n'atteint qu'exceptionnellement l'homme.

c) Autres pathologies à mycobactéries

Ces agents ont la particularité de ne pousser qu'à 33°, ce qui conditionne la symptomatologie cutanée ou juxtacutanée des lésions qu'ils induisent, bien qu'ils puissent disséminer dans tout l'organisme.

- *Mycobacterium leprae* est un parasite intracellulaire dont la transmission est interhumaine, probablement par inoculation cutanée. Différents tableaux cliniques sont réalisés selon qu'il apparaît une réaction d'hyper-

sensibilité retardée ou non. Dans la lèpre, dite lépromateuse, il n'y a pas d'hypersensibilité retardée et l'intradermo-réaction à la lépronine est négative. Les lésions sont cutanées (tâches dépigmentées), nerveuses périphériques (gros nerfs) et facies leonin. C'est la biopsie de la muqueuse nasale qui permet la recherche des bacilles. Les lésions tissulaires sont purement histiocytaires. La coloration de Ziehl révèle la présence des bacilles agrégés (globi) dans les cellules. Dans la lèpre tuberculoïde, il y a apparition d'une hypersensibilité retardée détectée par la lépronine. Les lésions sont plus complexes et associent aux lésions précédentes des paralysies nerveuses périphériques et des lésions nodulaires cutanées. Sur les biopsies, il existe des follicules tuberculoïdes sans nécrose, qui sont la cause des lésions. Il existe des formes intermédiaires entre les deux extrêmes.

– *Mycobacterium scrofulaceum* donne des lésions ganglionnaires de type tuberculeux avec nécrose caséeuse périphérique, localisée généralement rétroarticulaire ou occipitale chez l'enfant.

– *Mycobacterium marinum* peut être transmis par les aquariums d'eau de mer et donne des lésions tuberculoïdes au site d'inoculation.

– *Mycobacterium ulcerans* donne des lésions tuberculeuses cutanées nécrotiques et ulcérées principalement de la face.

d) Lésions tuberculoïdes non liées à des mycobactéries

Le terme de tuberculoïde signifie ressemblant à la tuberculose. Dans tous ces cas, les lésions sont purement folliculaires, sans nécrose caséeuse et correspondent à un mécanisme d'hypersensibilité similaire, probablement induit par des phospholipides.

– **Lésions ayant un agent causal :**

1) *Agents pathogènes vivants :*

– Pseudomonas pseudomalei agent de la melioïdose, maladie essentiellement asiatique, donne des lésions tuberculoïdes pulmonaires et multiviscérales atypiques avec des granulomes histiocytaires intravasculaires.

– Les brucelloses donnent des lésions tuberculoïdes.

– L'histoplasmose nord-américaine donne des tableaux proches de la tuberculose et des granulomes tuberculoïdes. L'agent mycélien intracellulaire est reconnu par son épaisse capsule glucidique.

– Les alvéolites allergiques extrinsèques (poumon de fermier) aux actinomycètes, donnent de discrètes lésions folliculaires au sein d'un important infiltrat mononucléé.

– Les œufs de schistosomes (bilharziose) induisent des granulomes tuberculoïdes à leur contact.

2) *Agent pathogène inerte :*

– Le beryllium utilisé dans les ampoules fluorescentes donne des granulomes tuberculoïdes quand il est inoculé accidentellement à l'homme.

– **Lésions de cause inconnue** :

1) *La sarcoïdose* donne des lésions multiviscérales folliculaires tuberculoïdes non nécrotiques confluentes. Les cellules géantes contiennent parfois, en plus, des corps astéroïdes ou des calcifications en coquille d'œuf intracytoplasmiques. Ces granulomes sont à renouvellement cellulaire lent. Cette affection touche essentiellement, le sujet jeune et a une symptomatologie variable : cutanée faciale, atteinte uveoparotidienne, hépatique et pulmonaire. Cette dernière atteinte, peut être ganglionnaire pure, gangliopulmonaire, ou pulmonaire isolée. Les biopsies diagnostiques, le plus souvent utilisées, sont : biopsie bronchique, biopsie de glande salivaire accessoire labiale, biopsie hépatique. Dans les formes graves, les granulomes envahissent la paroi des vaisseaux et saillent dans la lumière qu'ils ne pénètrent pas. Typiquement, les réactions tuberculiniques sont négatives, mais le test de Kweim est positif (intradermo-réaction à un extrait de rate sarcoïdienne qui se lit sur une biopsie coupée en série). Le diagnostic de cette affection repose sur un système de score clinique anatomo-pathologique et biologique, qui permet également d'en préciser l'évolutivité.

2) Il existe des *lésions tuberculoïdes pseudosarcoïdiennes* dans les ganglions lymphatiques drainant un cancer.

3) *Dans la maladie de Crohn* : (iléïte terminale et/ou colite chronique de cause inconnue), il y a dans 20 p. 100 des cas, des lésions tuberculoïdes de la paroi digestive, situées au-delà de la musculaire muqueuse.

Spirochétoses

Il s'agit de bactéries spiralées qui se propulsent grâce aux ondulations d'un filament axial. Les trois variétés pathogènes pour l'homme, sont les tréponèmes, les borrelia et les leptospires, qui ont la propriété de pénétrer à travers les muqueuses.

– **La syphilis** est une maladie vénérienne systémique chronique, due à Treponema pallidum. La lésion primitive ou chancre, passe souvent inaperçue. Seules, les formes végétantes, pseudotumorales sont biopsiées et le diagnostic doit être évoqué sur l'abondance des plasmocytes, qui engainent les vaisseaux. La syphilis secondaire donne des lésions généralisées mucocutanées et ganglionnaires, riches en tréponèmes, qui sont exceptionnellement biopsiées. Le diagnostic peut être évoqué sur la plasmocytose périvasculaire. La syphilis tertiaire donne des lésions destructives polyviscérales et des gommes (foyers nécrotiques non inflammatoires à bordure nette). Ces lésions sont devenues exceptionnelles. La syphilis congénitale atteint l'enfant après le cinquième mois de la grossesse et donne une atteinte hépatique évocatrice en autopsie (foie ficelé). Le diagnostic repose essentiellement sur la sérologie, l'agent causal étant très fragile. Il est difficile à mettre en évidence sur des coupes (colorations argentiques).

– **Les tréponématoses non vénériennes** sont le Pian, la Pinta et le Bejel, ce sont des affections des contrées tropicales humides et sont exceptionnelles en Europe.

– **Les borrelia** donnent des fièvres périodiques dans les régions d'endémie uniquement.

– **Les leptospiroses** sont un terme générique, correspondant aux pathologies liées aux différents sérotypes de ces bactéries. La contamination se fait par le contact avec les urines d'animaux porteurs (rats). La symptomatologie la plus classique est ictéro-hémorragique avec insuffisance rénale. Seules les formes mortelles permettent d'avoir des documents pathologiques. Il est difficile de mettre en évidence l'agent causal par les colorations argentiques. Il y a des hémorragies diffuses multiviscérales et des foyers de nécrose musculaire, squelettique et cardiaque. Les lésions hépatiques sont peu importantes et contrastent avec la symptomatologie grave. Les reins sont le siège de lésions de tubulonéphrite interstitielle.

Infections virales

a) Généralités

Il s'agit d'un conflit mettant en œuvre le virus, parasite intracellulaire pur, les cellules réceptrices de celui-ci et les mécanismes de défense de l'hôte.

– **Les virus** sont des parasites intracellulaires purs qui ont besoin du métabolisme intermédiaire de la cellule pour assurer leur propre replication. Ils sont de petite taille : 10 nm à 300 nm et ne sont visibles en microscopie électronique que s'ils sont nombreux (que ce soit sur des coupes ou sur des colorations négatives). Ils sont constitués d'un acide nucléique unique central, soit DNA (double hélice), soit RNA (simple hélice) entouré par une capside protéique de symétrie variable. Celle-ci peut être hélicoïdale intimement liée à l'acide nucléique ou icosaedrique à distance de celui-ci. Son rôle est de protéger l'acide nucléique de l'environnement et de permettre la fixation du virus sur les cellules hôtes. Plus rarement, il existe une deuxième enveloppe lipoprotéique. Certains virus possèdent une enzyme : neuraminidase des myxovirus, transcriptase reverse des virus à RNA. Leur classification est complexe, faite de noms historiques, liés à des maladies, de mécanismes pathogéniques et d'éléments morphologiques.

– **La cellule hôte** est plus facilement étudiée *in vitro*, en culture de tissus. Le mécanisme nécessite que la cellule ait des récepteurs pour le virus en question. *La pénétration* de la cellule se fait, soit directement par l'acide nucléique viral, la capsule restant à l'extérieur, soit indirectement par ingestion du virus, puis destruction secondaire de la capsule. *La replication* des constituants du virus survient alors par déviation du métabolisme cellulaire. *L'assemblage* de ces constituants précède leur *relargage* dans le milieu exté-

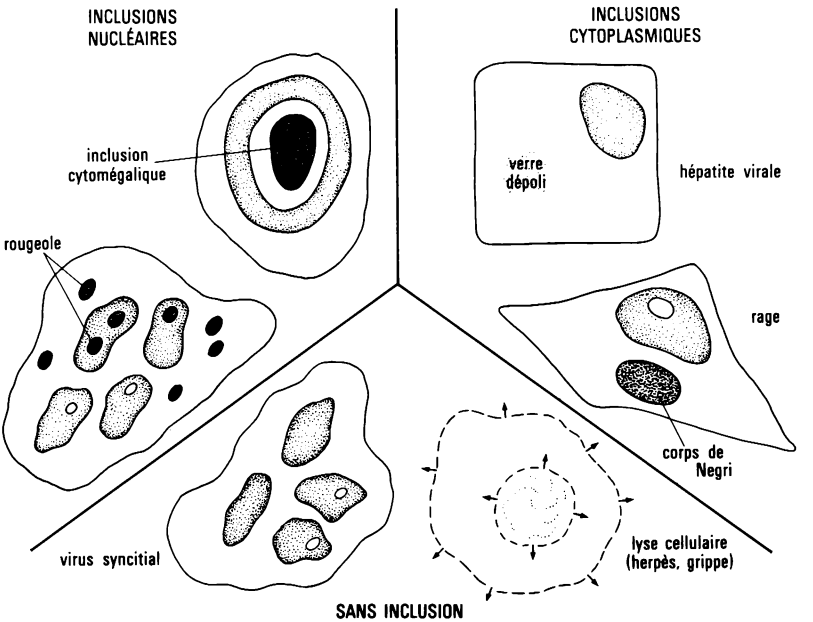


FIG. 21. — *Pathologie virale.*

rieur, soit de façon polarisée au pôle apical des cellules épithéliales, soit par lyse de celles-ci. La réaction des cellules à cette infestation est de cinq types. Soit il y a *mort cellulaire* par lyse (exemple : épithélium cilié respiratoire au cours de la grippe), soit il y a constitution de *cellules géantes* (exemple : rougeole), soit il y a apparition *d'inclusions cellulaires* nucléaires ou cytoplasmiques. Celles-ci peuvent correspondre soit à des amas d'acide nucléiques viraux, soit à des dépôts protéiques de capsides ou de déchets (exemples : adénovirus, herpès, rougeole, rage). Dans d'autre cas, le virus induit une *agglutination* des cellules ou même réalise une *infection abortive ou inapparente* de celles-ci (fig. 21).

– **Les mécanismes de défense de l'hôte** sont tout d'abord ses processus locaux de défenses, auxquels se surajoutent des phénomènes plus spécifiques. La nécessité de *récepteurs cellulaires* pour l'attachement du virus explique les spécificités d'espèces et le petit nombre de maladies dues à des virus par rapport à la multiplicité de ceux-ci dans la nature. Si l'individu a été immunisé, il possède des *anticorps neutralisants*, qui vont se fixer sur les antigènes viraux entraînant un réarrangement membranaire et sa neutralisation. Ce phénomène est la base de la vaccination. *L'immunité cellulaire* intervient aussi et les infections virales sont souvent mortelles quand il existe un déficit. *Les*

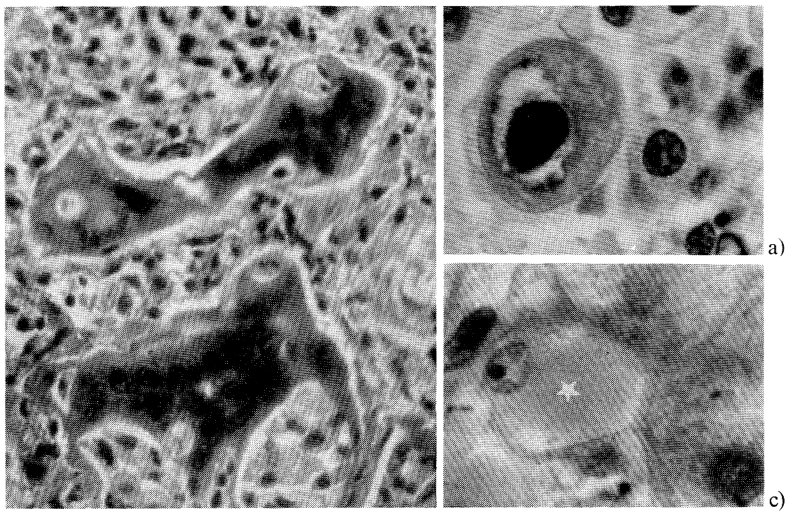


FIG. 22 a. — *Inclusion cytomégalique intranucléaire avec halo clair.*
FIG. 22 b. — *Cellules géantes de la rougeole avec inclusions.*
FIG. 22 c. — *Aspect en verre dépoli des hépatocytes (hépatite B : antigène HbS, étoile blanche).*

interférons α, β et γ jouent également un rôle. Ils ont été initialement découverts à partir du phénomène d'interférence virale (impossibilité pour un deuxième virus de coloniser une cellule contenant déjà un virus). En fait, il s'agit d'une famille de substances glycoprotéiques sécrétées par différents types cellulaires en réponse à une stimulation par un virus ou par une substance chimique.

– **En pathologie infectieuse humaine**, il faut considérer trois grands cadres : les inflammations virales aiguës cycliques, les infections virales persistantes et les maladies à virus lents. Les virus oncogènes sont à envisager avec les processus tumoraux.

b) Inflammation virale aiguë

Celle-ci correspond au tableau des maladies infectieuses épidémiques, au cours desquelles l'affection virale subit une évolution cyclique, aboutissant à la guérison. La connaissance des lésions induites permet de mieux comprendre la symptomatologie et d'aider parfois au diagnostic. Les trois cibles principales sont le système nerveux, la peau et l'appareil respiratoire.

– **Le système nerveux central** est atteint principalement au cours de la rage et de la poliomyélite.

1) *La rage* est due à un virus à RNA non spécifique d'espèce transmis essentiellement par la morsure d'un sujet malade. La lésion principale est une encéphalomyélite avec constitution de corps de negri. Ceux-ci sont des inclusions intracytoplasmiques des neurones de l'hippocampe, de la moelle épinière et du cervelet. Il existe, de plus, une méthode d'immunofluorescence plus sensible. Ces lésions servent au diagnostic de l'affection chez l'homme ou chez le chien décédé. Cependant, la vaccination antirabique peut prévenir l'apparition de ces corps de negri et faire méconnaître le diagnostic. Il faut donc toujours penser à faire une inoculation animale, en plus si le diagnostic est soupçonné. Ceci a permis de démontrer que le virus était présent dans tous les tissus sans lésions apparentes. Les techniques de réanimation moderne permettent de passer le stade d'encéphalite aiguë, mais la rage déclarée reste mortelle par arrêt cardiaque secondaire. Il existe alors une myocardite inflammatoire qui détruit électivement le faisceau de Hiss. Le virus rabique a pu être isolé à partir du cœur. Dans tous les cas douteux, il faut s'adresser à l'Institut Pasteur et proscrire tout prélèvement d'organe pour une greffe. Il existe, en fait, plusieurs variétés de virus rabiques et un des réservoirs animal est la chauve-souris, qui n'est pas malade.

2) *La poliomyélite* est due à un virus RNA, et a régressé depuis l'apparition d'une vaccination efficace. Seules, les lésions des cas graves ont été étudiées et ont permis une meilleure compréhension de la symptomatologie. Au niveau de l'encéphale, il existe des lésions congestives et pétéchiales. Surtout les neurones de la corne antérieure de la moelle épinière sont le siège de lésions de chromatolyse et de dégénérescence aboutissant à leur destruction. Il s'y associe un infiltrat inflammatoire mononucléé périvasculaire. Celui-ci explique la méningite lymphocytaire. La dégénérescence wallérienne des nerfs atteints explique le déficit moteur de type périphérique. Les muscles énervés sont atrophiques et remplacés par du tissu adipeux. Les lésions d'œdème initial et de souffrance neuronale associée, expliquent le caractère régressif de certaines lésions cliniques initiales.

– **Le revêtement cutané** peut être atteint soit au cours d'une infection localisée, soit être le reflet d'une maladie généralisée.

1) *Les lésions cutanées purement localisées* sont généralement dues à une inoculation locale de l'agent qui se développe au niveau des cellules basales de l'épithélium, mais qui n'atteint son stade de replication infectieuse qu'au niveau de la couche cornée, qui est éliminée à l'extérieur. Les deux exemples, les plus courants, sont le molluscum contagiosum et les verrues. Le molluscum contagiosum est une pathologie infectieuse cutanée de l'enfant, d'évolution spontanément résolutive. Sa lésion pathologique, très typique, permet de redresser le diagnostic en cas d'exérèse chirurgicale. L'épiderme s'invagine en formant une masse multilobulée, dont les axes convergent vers

un orifice central. La maturation cellulaire anormale aboutit à des formations arrondies (corps molluscaires) riches en virions. Les verrues sont contractées dans les piscines et réalisent une hyperplasie épidermique avec hyperkératose. Il existe au niveau de la couche des grains d'éléidine des inclusions virales. Il s'est avéré ces dernières années, que le virus papova (DNA) causal était différent dans les verrues plantaires et les verrues digitales. De plus, deux autres variétés de ce virus donnent soit une épidermodysplasie verruciforme des extrémités, soit des lésions condylomateuses du col utérin. Ces dernières peuvent être reconnues sur des frottis vaginaux par la présence de koïlocytes (cellules épithéliales, siège d'une vacuolisation centrale avec densification périphérique). Ces lésions posent déjà le problème des états précancéreux.

2) *Les lésions cutanées, reflet d'une affection généralisée*, sont la variole, la varicelle et la rougeole. Les lésions de la *variole et de la vaccine* sont superposables. Il se forme une vésicule cutanée claire par destruction du corps muqueux de malpighi, avec présence d'inclusions virales intracytoplasmiques d'ADN (corps de guarneri). Le liquide se trouble et devient purulent (afflux de polynucléaires). La pustule obtenue s'ombilique, puis se dessèche. La vaccine qui est une forme atténuée, peut devenir généralisée, si elle est appliquée à un sujet ayant un eczéma ou un déficit immunitaire. *La varicelle* donne des vésicules cutanées par lyse de cellules du corps muqueux de malpighi. Il existe des cellules géantes et des inclusions intranucléaires. *La rougeole* donne une éruption cutanée érythémateuse, purement congestive, qui n'a pas de substrat lésionnel, mais le virus est présent localement. Par contre, au niveau de la muqueuse buccale, il y a formation de vésicules par destruction cellulaire avec afflux de polynucléaires (signe de Koplik). La rougeole peut donner chez le sujet immunodéprimé, incapable de faire une éruption, une pneumopathie mortelle. De plus, il existe souvent des cellules géantes multinucléées dans tous les organes lymphoïdes (amygdales, thymus, rate, plaques de peyer, ganglions). Celles-ci ne sont pas spécifiques.

– **L'appareil respiratoire** développe des lésions de pneumonie alvéolo-interstitielle virale, qui sont susceptibles de ce surinfecter. L'anatomopathologie joue un rôle diagnostique dans les cas difficiles depuis l'introduction des techniques de brossage et de lavage alvéolaire. Il faut savoir, alors, que la présence de cellules géantes multinucléées peut traduire une stimulation lymphocytaire et non pas révéler un agent viral. *La rougeole* du sujet immunodéprimé est souvent pulmonaire grave en l'absence d'éruption cutanée. Il existe une métaplasie malpighienne de l'épithélium bronchique et des cellules géantes bronchiolaires et alvéolaires. Celles-ci comportent des inclusions nucléaires et cytoplasmiques. *La grippe* est due à un virus qui possède une neuraminidase qui lui permet de lyser le mucus et d'accéder à la surface des cellules épithéliales auxquelles il se fixe. Il existe, alors, un phénomène de compétition entre la diffusion du virus et la sécrétion d'interféron prémunissant les cellules tout au long de l'épithélium respiratoire. Seules, les lésions morphologiques des cas mortels sont connues. La mort est de cause

respiratoire avec constitution de membranes hyalines associées à une hémorragie pulmonaire. Il y a des noyaux épithéliaux d'aspect dépoli vitreux. *Les adénovirus*, pour leur part, donnent des bronchiolites aiguës nécrosantes, avec destruction de l'épithélium et apparition d'inclusions intranucléaires. Il existe un risque d'évolution vers des séquelles de type bronchiolite oblitérante pour certains cas. Enfin, il existe des atteintes dues à des virus syncitio-respiratoires ou à des cytomégalovirus qui surviennent plus volontiers chez les immunodéprimés. Le virus cytomégalique donne des cellules géantes à volumineuse inclusion intranucléaire, cernée par un halo clair. Il est souvent associé à un agent opportuniste, le pneumocystis carinii (fig. 22 a et b).

– **Tube digestif** : la découverte récente des rotavirus, comme agents des diarrhées infectieuses de l'enfant par la méthode de la coloration négative vient d'ouvrir un nouveau champ pathologique.

c) Inflammation virale persistante

Celle-ci recouvre trois cadres principaux : les hépatites virales, les virus neuro-ectodermiques et les lésions congénitales.

– **L'hépatite virale** est actuellement subdivisée, selon l'âge et l'agent étiologique en hépatite A épidémique, hépatite B ou d'inoculation et hépatite non A non B quand aucun marqueur biologique n'est positif.

Dans *la forme aiguë* classique, il y a une atteinte hépatique globale, avec altération des hépatocytes et une infiltration mononucléée des lobules et des espaces portes. Les altérations hépatocytaires sont de deux types : soit, il y a une nécrose acidophile des cellules avec pycnose nucléaire, aboutissant à la formation de corps de Councilman, soit il y a ballonnisation cellulaire avec un œdème cytoplasmique et nucléaire. La nécrose cellulaire par éclatement s'y surajoute et prédomine dans les régions périvenulaires. L'activité de régénération hépatocytaire se traduit par des mitoses et par la présence de petits hépatocytes binucléés. La réaction inflammatoire lymphoplasmocytaire est associée à une hyperplasie kupfférienne dans le lobule et touche également les espaces portes. Il existe trois formes cliniques. La première comporte une nécrose en ponts inter-sus-hépatiques ou porto-sus-hépatique et risque de laisser des séquelles fibreuses par collapsus de la trame conjonctive. La seconde comporte une nécrose massive multilobulaire et correspond aux formes fulminantes mortelles. La troisième est cholestatique et le siège de multiples thrombi biliaires.

Les *porteurs chroniques* du virus de l'hépatite B sont essentiellement, les sujets hémodialysés et les homosexuels mâles. Les hépatocytes comportent des zones de transformation cytoplasmique en verre dépoli, qui correspondent à l'accumulation de l'antigène HB-S. Celui-ci peut être mis en évidence par l'immunofluorescence par la coloration à l'orcéine acide ou par le bleu turn bull. La présence de noyaux sables est plus rare et correspond à la présence de l'antigène dit « Core ».

L'hépatite virale chronique pose un problème pronostique car elle a une évolution prolongée, supérieure à six mois. S'il s'agit d'une hépatite chronique persistante, l'architecture hépatique est préservée et l'infiltrat inflammatoire portal respecte la lame bordante de l'espace porte. Le pronostic est alors favorable. En cas d'hépatite chronique active, il y a une destruction de la lame bordante hépatocytaire multifocale (peace meal necrosis) avec une infiltration inflammatoire portale qui déborde sur le lobule hépatique et le pénètre en coins au niveau des ruptures de la lame bordante. Il existe souvent une fibrose en pont et l'évolution se fait toujours vers des séquelles (fig. 22 c).

La relation du virus de l'hépatite avec les *hépatocarcinomes* a été démontrée ces dernières années par la mise en évidence de l'intégration de l'ADN viral dans les chromosomes cellulaires (méthode d'hybridation moléculaire utilisant une sonde : acide nucléique viral marqué à la thymidine tritiée).

– **Viroses neurectodermiques** : elles donnent toutes des lésions cutanées vésiculaires contenant des cellules géantes et des inclusions nucléaires.

1) *L'herpès* comporte deux types d'atteintes, l'une cutanée et l'autre génitale. La primo-infection herpétique de l'enfant revêt généralement, la forme d'une gingivo-stomatite résolutive. Cependant, certaines formes graves donnent une encéphalite mortelle. Ultérieurement, il y a résurgence du virus, c'est-à-dire qu'à l'occasion d'évènements intercurrents comme de la fièvre ou une émotion, il y a réapparition de lésions cutanées. On pense que le virus persiste dans les ganglions nerveux, sans qu'il y ait de traduction morphologique. Ce fait a été confirmé par la mise en évidence du virus par des méthodes de culture, faites à partir de prélèvements autopsiques du ganglion du trijumeau. L'atteinte herpétique génitale pour sa part, est très particulière. Elle est actuellement considérée comme une maladie vénérienne. La mère peut contaminer le fœtus qui fera alors une hépatite herpétique nodulaire nécrotique, comportant des inclusions intranucléaires hépatocytaires. Cette infection est généralisée, elle donne une atteinte surrénalienne et elle peut être la cause de malformations congénitales (microcéphalie). De plus, récemment, l'herpès génital a été considéré comme un facteur carcinogène pour le col de l'utérus.

2) *Le virus de la varicelle et du zona* est un seul et unique agent. La varicelle correspond à la primo-infection, alors que le zona correspond à une résurgence métamérique du virus, qui a persisté dans le ganglion des racines nerveuses du sujet hôte.

– **Les viroses congénitales** sont, essentiellement, la rubéole et la maladie des inclusions cytomégaliques. *La rubéole*, si elle atteint l'embryon lors de l'organogénèse (premier tiers de la grossesse) a une action tératogénique dont l'effet dépend de la période à laquelle l'infection est survenue. Celle-ci peut donc induire des lésions différentes : cataracte, surdité, microcéphalie, cardiopathies congénitales, déficits immunitaires. La prévention de ces accidents est

la vaccination. *La maladie des inclusions cytomégaliques* atteint essentiellement le fœtus (après le troisième mois de la grossesse) et donne des lésions systémiques. Elle induit souvent une microcéphalie. Les inclusions nucléaires caractéristiques, cernées d'un halo clair et développées dans une cellule géante, se retrouvent dans de multiples viscères : glandes salivaires, poumons, etc. Cette même pathologie disséminée se retrouve plus tard chez les sujets atteints d'un déficit immunitaire cellulaire.

d) Maladies à virus lents

Par définition, l'incubation est très longue (environ 25 ans) et la maladie développée est irrémédiablement progressive aboutissant à la mort du sujet. Initialement, ces pathologies avaient été considérées à tort comme des maladies dégénératives. Elles réalisent des encéphalites spongiformes, dont les deux exemples les plus connus sont le Kuru des cannibales de Nouvelle-Guinée et la maladie de Creutzfeldt-Jacob dans nos contrées. Cette dernière réalise un tableau de démence présénile avec myoclonies. Elle est liée à la consommation ethnique de cervelle de mouton et d'yeux. Des cas de transmission accidentelle par inoculation aux neurochirurgiens, ou lors de greffes de cornée ont été décrits. L'agent viral en cause est mal identifié et sa parenté avec les virus végétaux est sujette à caution. La pan-encéphalite sclérosante subaiguë de Van Bogaert et la leuco-encéphalopathie multifocale progressive entrent également dans ce cadre.

e) Virus oncogènes

Ils seront vus avec les tumeurs.

f) Conclusion

Les infections virales sont nombreuses et échappent encore pour beaucoup à la thérapeutique. Il est souvent très difficile de faire la preuve du rôle pathogène d'un virus et il faut savoir se méfier des virus passagers isolés par hasard. Cette pathologie est en pleine expansion, notamment chez les sujets immunodéprimés.

Rickettsies, chlamydiae et mycoplasmes

Il s'agit, dans tous les cas, d'agents pathogènes difficiles à mettre en évidence morphologiquement et dont la culture est difficile. Les sérodiagnostics prennent alors une grande valeur associés à la clinique et à l'épidémiologie.

a) Les rickettsies

Ce sont des agents proches des bactéries à développement purement intracellulaire. Elles sont transmises par la piqûre d'insectes contaminés à partir d'un réservoir animal. Elles prolifèrent dans les cellules endothéliales qu'elles détruisent entraînant une thrombose aiguë de petits vaisseaux associée à une réaction inflammatoire polymorphe d'angéite. Ces lésions disséminées dans l'organisme expliquent la diffusion des symptômes et ne sont connues que par l'étude des cas mortels. Trois cadres cliniques principaux sont réalisés : des fièvres éruptives (fièvre des montagnes rocheuses, fièvre d'Asie, etc.), le thyphus et diverses autres fièvres (fièvre Q, etc.). Toutes ont une évolution cyclique.

b) Les chlamydiae

Les chlamydiae (exemple : myagawanelles ou bedsonia) sont des bactéries gram négatif à développement intracellulaire pur, qui adhèrent aux cellules épithéliales, puis les pénètrent et y prolifèrent, entraînant leur nécrose et une réaction inflammatoire aiguë. Les agents sont rarement visibles au microscope. Les principaux tableaux sont le trachome et l'ornithose. Le trachome est une conjonctivite à transmission interhumaine, qui détruit des segments d'épithélium cornéen entraînant une réaction inflammatoire locale, source de séquelles fibreuses cornéennes, dont l'accumulation cause la cécité. *L'ornithose* est due à l'inhalation de poussière contaminée par les déjections de pigeon et donne une pneumopathie fébrile d'évolution cyclique. L'agent étiologique a rarement été mis en évidence dans les pneumocytes granuleux. Surtout, il existe une réaction inflammatoire alvéolaire et interstitielle, faite d'un infiltrat à prédominance lymphocytaire et histiocytaire. Le diagnostic reste généralement basé sur des résultats sérologiques.

c) Les mycoplasmes

Les mycoplasmes sont des agents infectieux proches des bactéries à développement purement extracellulaire et n'ont jamais pu être individualisées morphologiquement chez l'homme. Le diagnostic est donc basé sur leur isolement et sur les réactions sérologiques. Ils induisent des pneumopathies aiguës fébriles avec destruction de l'épithélium bronchique sur lequel ils se fixent. Il s'y associe une réaction inflammatoire lymphocytaire et macrophagique.

Groupe mycoses – actinomycoses

a) Généralités

Les mycoses sont dues à des êtres unicellulaires classiquement rattachés aux végétaux. Il faut distinguer les souches saprophytes habituelles de l'homme (endogènes), des souches étrangères à celui-ci (exogènes). Elles sont

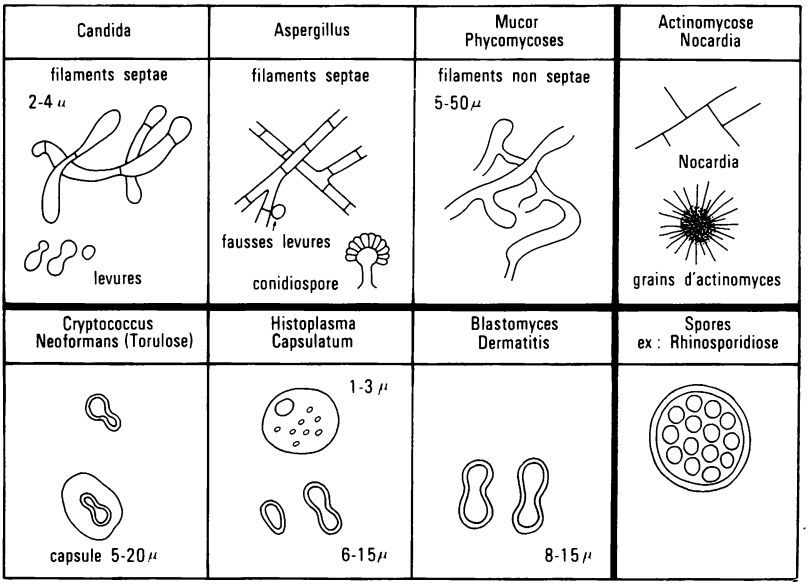


FIG. 23. — *Identification des mycoses.*

classées sur une base morphologique, qui permet leur identification en pathologie. Les levures sont des éléments arrondis ou ovales, qui se multiplient par bourgeonnement. Les filaments (ou hyphes) sont des tubes ramifiés qui peuvent comporter dans certains cas des cloisons transversales (septa). Un groupement de filaments réalise une thalle ou mycelium. Certains agents myceliens dimorphes sont tantôt filamenteux, tantôt levuriformes, selon les conditions locales. Les spores sont des organes de multiplication asexués. Elles peuvent être uniques ou multiples et sont divisées en trois types principaux : les arthrospores sont des fragments de filaments, les chlamydospores sont des segments renflés de filament et les conidies sont des bourgeonnements extérieurs. La mise en évidence morphologique de ces agents repose sur les propriétés de leur paroi glucidique, qui est colorée par l'acide périodique Schiff (PAS) et les sels d'argent (coloration de Grocott). La pathologie humaine liée aux mycoses est subdivisée en deux groupes principaux : les mycoses superficielles des revêtements et les mycoses profondes.

b) Mycoses superficielles

Elles atteignent les cheveux, les ongles, les revêtements cutanés et muqueux. Les agents pathogènes se développent toujours exclusivement dans

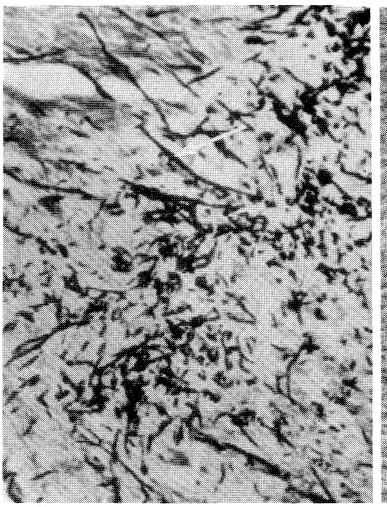
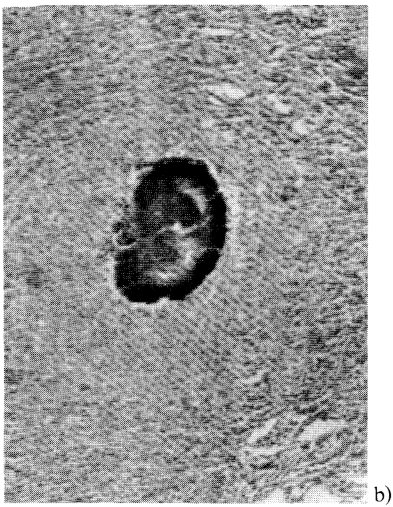
a)   b)

FIG. 24 a. — *Colonies d'aspergillus au centre d'un moule bronchique chez un asthmatique.*

FIG. 24 b. — *Actinomycose pulmonaire : grain dans un abcès (pseudotumeur) pièce opératoire.*

la couche cornée et peuvent libérer des substances antigéniques, qui diffusent à travers l'épiderme sous-corné. Les deux variétés principales sont les dermatophytoses et les candidoses. Les *dermatophytoses* sont dues à des agents filamenteux. L'atteinte pilaire du cuir chevelu (teignes) fait apparaître des plaques de cheveux cassés courts. La mise en évidence de l'agent pathogène se fait au microscope sur des cheveux arrachés, mis dans un milieu éclaircissant (soit KOH à 40 p. 100 à chaud, soit solution chloral Lactophenol à l'ébullition). Ils apparaissent alors sous forme de filaments et de spores. Certains donnent une atteinte de la gaine pilaire (endothrix) alors que d'autres colonisent le cheveu lui-même (ectothrix). L'atteinte pilaire de la barbe (sycosis) est comparable. L'atteinte de la peau glabre donne une lésion arrondie à centre déprimé squameux, entouré par un bourrelet rougeâtre (herpès circiné). Si l'on fait une biopsie, l'agent pathogène filamenteux se trouve dans la partie profonde de la couche de kératine. Les localisations des plis inguinaux sont fréquentes (eczéma marginé de Hebra). L'atteinte ungueale (onychomycose) touche la partie distale de l'ongle et sur des coupes, l'agent pathogène est retrouvé uniquement en profondeur, au contact du lit ungueal.

Les candidoses sont dimorphes (filaments et levures) et le plus fréquent est

le candida albicans qui donne des atteintes des plis cutanés, périunguéales (perionyxis) et des orifices buccaux ou vaginaux où elles sont retrouvées sur les frottis. Les formes disséminées pluri-viscérales, ne surviennent que chez les sujets immunodéprimés. Dans tous les cas, l'identification morphologique doit être complétée par un examen mycologique (culture sur des milieux spéciaux).

c) Mycoses profondes

Elles posent des problèmes diagnostiques difficiles. L'anatomie pathologique a un rôle important car l'identification morphologique sur des biopsies ou des pièces opératoires peut être suffisante. Dans la mesure du possible, il faut y adjoindre la mise en évidence d'anticorps spécifiques circulants et l'isolement de l'agent par culture du prélèvement. Cependant, ces deux derniers éléments ne prennent une valeur diagnostique que dans un contexte sinon ils peuvent être une cause d'erreur. Ces lésions atteignent plus volontiers les sujets diabétiques ou ceux dont les mécanismes de défense sont altérés. Le diagnostic morphologique d'une mycose nécessite d'y penser, de mettre en évidence l'agent et de l'identifier. La réaction inflammatoire tissulaire est variable selon les cas et peut aller du micro-abcès, au granulome riche en éosinophiles ou à une réaction histiocytaire dominante avec constitution de cellules géantes. Il existe, parfois, d'importants phénomènes nécrotiques et hémorragiques. Il faudra savoir évoquer le diagnostic de mycose, soit sur un contexte clinique évocateur, soit sur le caractère inhabituel de la lésion inflammatoire. La recherche de l'agent demande, généralement, des colorations spéciales et des coupes multiples (parfois en série). Il y a presque toujours un granulome inflammatoire très important et un agent étiologique difficile à trouver, car peu abondant. Une fois l'agent causal localisé, son identification morphologique reposera sur le fait qu'il s'agit de filaments, de levures ou de spores.

– **Les agents filamenteux** font discuter quatre diagnostics principaux : une candidose, une aspergillose, une mucormycose, une actinomycose.

Les candidas donnent des filaments irréguliers, septés de 2 à 4 µ d'épaisseur, qui sont associés à des levures de même taille (agent dimorphe). Il s'agit alors soit d'atteintes œsophagiennes, soit même de formes septicémiques mortelles chez les sujets immunodéprimés. Il y a, notamment, des micro-abcès cérébraux, pulmonaires et rénaux : les mécanismes faisant qu'un agent saprophyte puisse devenir pathogène restent non élucidés. Il faut rapprocher de ce cadre, les chromomycoses et les sporotrichoses, qui sont rares et ne peuvent être reconnues avec certitude que sur le contexte épidémiologique (régions tropicales et sub-tropicales) et la culture.

Les aspergillus sont des filaments ramifiés et septaes à bords parallèles. Il ne faut pas confondre une tranche de section d'un filament avec une levure. Seuls les organes de fructification, coïnidiophores permettent de différencier les différentes espèces. Les cadres cliniques et l'aspect lésionnel sont variables

selon qu'il s'agit d'une colonie d'aspergillus développée dans une cavité pulmonaire séquellaire détergée où il y aura de nombreuses conidiophores ou qu'il s'agisse d'une aspergillose bronchique. Celle-ci pourra donner soit des moules bronchiques muqueux où pullule l'agent pathogène, soit des lésions inflammatoires péribronchiques riches en éosinophiles, (granulome bronchocentrique) évocatrices en bordure desquelles il existe de rares fragments mycéliens. Les formes disséminées polyviscérales avec atteinte rénale et colonisation vasculaire sont rares et se voient par exemple, au cours de la maladie granulomateuse familiale. La positivité des précipitines sériques pour les divers constituants aspergillaires est d'une grande aide diagnostique et conduit à une recherche méticuleuse de l'agent au niveau des lésions. La culture est également positive. Les mucors (phycomycosis exogènes) donnent des filaments à bords irréguliers (alternance de renflements et de rétrécissements), non septa de 5 à 50 μ à branchement irrégulier. Il s'agit essentiellement d'une pathologie du sujet immunodéprimé ou diabétique, qui donne des atteintes pulmonaires et cérébrales, liées à un envahissement des parois vasculaires. L'aspect lésionnel est celui d'un infiltrat inflammatoire, riche en éosinophiles et en cellules géantes (fig. 24 a).

Les actinomycoses et nocardiose posent le problème des bactéries filamenteuses, qui donnent des grains pseudomycéliens. Ceux-ci sont constitués d'un feutrage central dense à partir duquel s'étendent des structures filamenteuses non creuses, ce qui les différencie des mycoses vraies. La lésion est presque toujours un foyer abcédé et le diagnostic étiologique ne peut être fait que quand les coupes concernent le grain inclus dans l'abcès. Il faut donc savoir avoir recours à des coupes étagées quand un tel diagnostic est suspecté. Les actinomycètes sont des agents endogènes saprophytes de la cavité buccale et ne donnent des atteintes sous-maxillaires, cervicales, médiastinales ou pulmonaires qu'à l'occasion d'une déficience des mécanismes de défense (dénutrition, alcoolisme, corticoïdes, etc.). La nocardiose est une contamination par un agent exogène qui donne des abcès. Les bactéries prennent l'aspect de filaments enchevêtrés pseudomycéliens à ramification perpendiculaires, mais il n'y a pas de formation de grains. L'atteinte est pulmonaire et cérébrale. Les mycétomes (ou pieds de madura) ne se développent que dans les régions tropicales. Il s'agit de suppurations sous cutanées à grains, soit mycéliens, soit à bactéries filamenteuses (fig. 24 b).

– **Les levures** correspondent à trois causes principales : cryptococcus neoformans, histoplasma capsulatum et blastomyces dermatitidis. Cryptococcus neoformans (ou torulose) est une levure encapsulée à développement intracellulaire, à capsule mucineuse, épaisse dont la source de contamination exogène est la poussière et les déjections de pigeons. La porte d'entrée présumée est pulmonaire. Les atteintes principales sont pulmonaires et cérébroméningées. L'atteinte pulmonaire réalise un syndrome pseudotumoral dont le diagnostic ne peut être fait que sur la pièce opératoire par mise en évidence de l'agent, soit dans des macrophages, soit, plus difficilement au sein

de foyers granulomateux inflammatoires polymorphes. La méningo-encéphalite à torula survient essentiellement chez les immunodéprimés (hémopathies traitées). Il existe, alors, une méningite lymphocytaire. La levure prolifère tant dans l'encéphale que dans le liquide céphalorachidien (L.C.R.). Le diagnostic du vivant du patient repose sur la mise en évidence de l'agent, soit, par contre coloration à l'encre de chine du L.C.R., soit par culture de celui-ci. Parfois, il s'agit d'un diagnostic autopsique rétrospectif. Histoplasma capsulatum est une levure entourée par une fine capsule d'origine exogène, qui se développe dans le cytoplasme des cellules contaminées. Cette affection est endémique en Amérique du Nord et réalise un tableau superposable à celui de la primo-infection tuberculeuse. Les lésions tuberculoïdes induites contiennent l'agent étiologique et peuvent se calcifier. Des formes graves extensives peuvent survenir à l'occasion d'une baisse des défenses immunitaires et donnent un tableau clinique proche de la tuberculose. L'histoplasmose africaine donne des lésions cutanées et osseuses (vertébrales) non tuberculoïdes. L'agent pathogène a une capsule épaisse et prolifère dans les macrophages et surtout dans des cellules géantes, situées dans les granulomes lymphocytaires et macrophagiques. Il ne faut pas confondre morphologiquement l'histoplasmose avec les leishmanies et le toxoplasme qui ont la même taille et le même développement intracellulaire : blastomyces dermatitis est une levure simple (nord américaine) d'origine exogène, qui donne des tableaux de suppuration chronique pulmonaire et cutanée. L'agent pathogène se développe dans le cytoplasme des macrophages au sein de foyers abcédés et/ou tuberculoïdes. Son identification précise ne peut être obtenue que par culture.

– **Les spores** font discuter surtout deux diagnostics : la rhinosporidiose et la coccidioidomycose. *La rhinosporidiose* est une affection sporadique en Inde, qui donne des lésions hyperplasiques polypeuses de la muqueuse nasale. Morphologiquement, le diagnostic est aisé, quand il existe, des kystes multiples (100 - 200) remplis de spores inclus dans un granulome inflammatoire non spécifique. La *coccidioidomycose* est un agent exogène dimorphe identifié principalement sur ses sphérules riches en spores. Cet agent existe dans les zones arides de l'Amérique et donne des manifestations pulmonaires proches de la tuberculose avec constitution de lésions suppurées alvéolaires et de granulomes tuberculoïdes avec nécrose caséeuse.

Pathologie parasitaire

Celle-ci est liée à la colonisation de l'homme par des agents pathogènes extérieurs, que ce soit par contact interhumain, par ingestion ou par inoculation. Beaucoup de ces pathologies prédominent dans les pays chauds, mais les migrations de travailleurs et le développement du tourisme en font un problème quotidien dans beaucoup de pays. Le diagnostic repose sur la mise

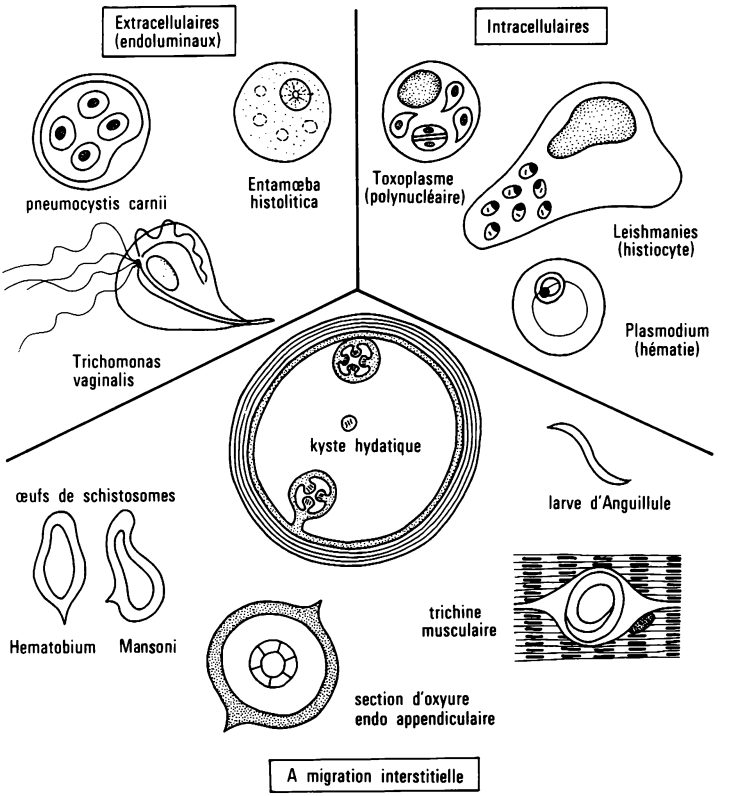


FIG. 25. – *Aspect histopathologique des parasites usuels.*

en évidence de l'agent dans les selles, les urines, l'expectoration, le sang ou sur une biopsie tissulaire. Celle-ci confirme le diagnostic fait sur des arguments épidémiologiques cliniques, radiologiques et séro-immunologiques. Les deux cadres principaux sont les infections à protozoaires et à helminthes.

a) Protozoaires

Ils comportent quatre types d'agents. Les trois premiers : flagelles, ciliés et amibes se reproduisent par simple division chez l'hôte, alors que le quatrième sporozoïte peut avoir deux types de reproduction ; l'une, asexuée par simple prolifération chez l'hôte et l'autre sexuée avec un cycle intermédiaire. Les parasites cavitaires sont dus, soit à une transmission interhumaine (trichomonas vaginalis), soit à une ingestion de l'agent (amibes) à l'occasion d'un défaut

d'hygiène. Les parasites sanguins et tissulaires nécessitent obligatoirement une inoculation par un arthropode (agent vecteur).

– **L'amibiase** est due au développement colique de Entamœba histolytica, notamment dans les régions tropicales. Le parasite anaerobie ne se développe bien que dans le côlon où il trouve les substrats nécessaires à son métabolisme. Soit l'amibe prolifère en surface et se trouve dans les selles au cours d'un syndrome diarrhéïque (amibes mobiles ayant phagocyté des hématies ou kystes à un ou à quatre noyaux), soit il faut la reconnaître sur une biopsie d'ulcération. La lésion est alors en bouton de chemise avec un pertuis nécrotique, qui communique avec une zone nécrotico-inflammatoire sous-muqueuse au sein de laquelle se trouvent les amibes, qui sont P.A.S. positives. La complication principale est l'abcès amibien hépatique qui survient en dehors de toute poussée colique et réalise des foyers nécrotiques non suppurés à contenu chocolat. Les amibes sont très difficiles à mettre en évidence dans la paroi et le diagnostic repose parfois uniquement sur le test thérapeutique à l'émétine. Une complication habituelle de ces abcès hépatiques est leur rupture pleuropulmonaire (fig. 26 a).

– **Le paludisme** est dû à des plasmodiums transmis par la piqûre d'anophèles. Ceux-ci prolifèrent initialement dans le foie, puis parasitent les hématies. Leur reproduction chez l'homme est asexuée. Leur cycle de reproduction sexuée a lieu dans l'intestin de l'anophèle. Le diagnostic doit être évoqué sur le séjour en pays d'endémie et sur l'association d'un syndrome fébrile paroxystique à rechute avec frissons, splénomégalie et anémie. La mise en évidence de l'agent dans le sang circulant se fait, soit par la technique de la goutte épaisse qui nécessite un lecteur entraîné, soit sur des frottis colorés au Giemsa. Les hématies parasitées sont surtout visibles en périphérie du frottis. Le plasmodium peut prendre un aspect annulaire ou de schizonte multinuclée et il existe des critères morphologiques d'identification des quatre espèces en cause. Les trois premières ne parasitent que 1 à 2 % des hématies, car plasmodium vivax et plasmodium ovalé ne colonisent que les hématies immatures et plasmodium malariae ne se développe que dans les hématies sénescentes. Par contre, la quatrième plasmodium falciparum peut coloniser toutes les hématies et donne des syndromes pernicieux parfois mortels, malgré le traitement. Lors de la vérification anatomique, les vaisseaux sanguins cérébraux et hypophysaires contiennent des agrégats d'hématies parasitées alors que le parasite n'est plus identifiable dans les autres tissus.

– **Les leishmanioses** sont dues à des protozoaires flagellés transmis par les phlébotomes qui perdent leur flagelle chez l'homme et prolifèrent dans les cellules phagocytaires, notamment, celles du système des phagocytes mononucléés. Leishmania donovani, seule, donne une atteinte multiviscérale (Kala azar) réalisant une hépatosplénomégalie fébrile. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des parasites arrondis nucléés dans les cellules macrophagiques, du sang, de la moelle hématopoïétique, des ganglions ou du foie. Celles-ci sont hyperplasiques alors qu'il n'y a pas de réaction inflammatoire

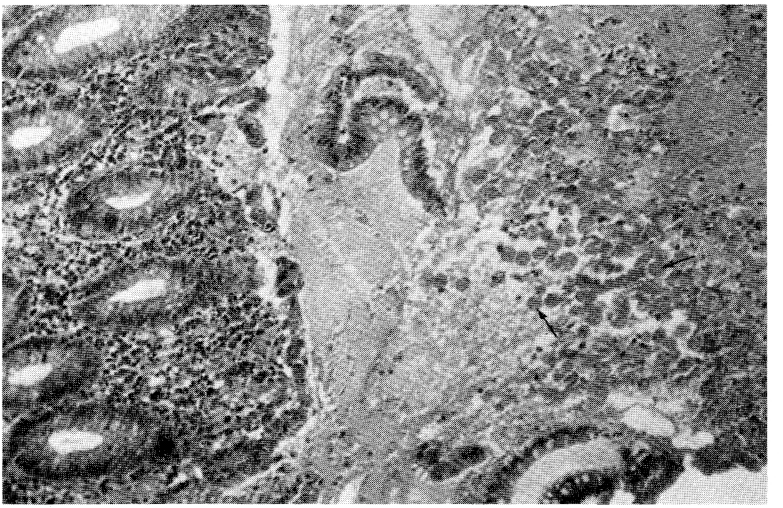


FIG 26 a. — *Biopsie colique montrant des amibes hématophages dans des fausses membranes.*

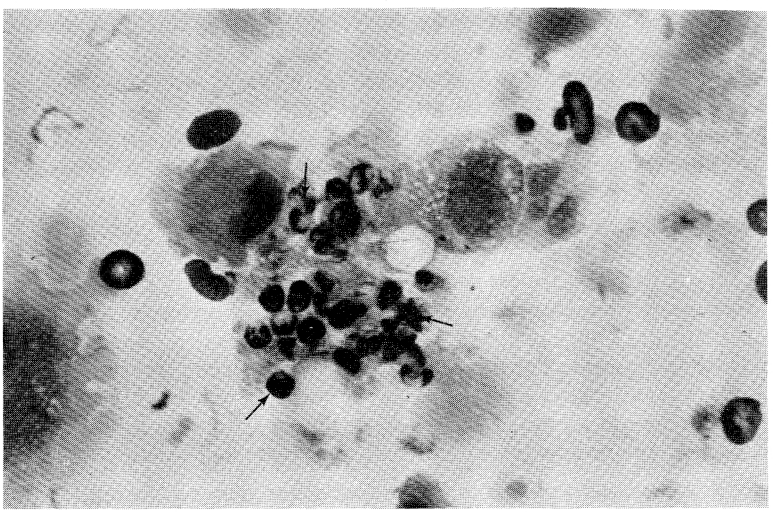


FIG. 26 b. — *Diagnostic d'une pneumopathie à pneumocystis carinii (agent opportuniste) par mise en évidence de kystes dans le lavage alvéolaire.*

autre. Cette identification peut être complétée par l'immunofluorescence ou par la culture. Les trois autres leishmanies (tropica, mexicana et brasiliensis) ne donnent que des lésions cutanés focales dermiques où l'agent étiologique intra et extracellulaire ne peut être retrouvé qu'initialement avant l'afflux des lymphocytes et des plasmocytes.

– **Trypanosomiases.** Ce sont des hémoflagellés transmis par des insectes hématophages. Le diagnostic repose sur la mise en évidence morphologique de l'agent pathogène, qui est, soit mobile à l'état frais, soit immobile, quand il est intracellulaire ou tissulaire (perte du flagelle). Il est alors mieux vu sur une coloration de Giemsa. *La maladie du sommeil* (Afrique tropicale) est due à une méningo-encéphalite chronique léthale à trypanosoma brucei. Celui-ci doit être recherché dans le sang, le liquide céphalorachidien ou une ponction ganglionnaire. Il est alors dans le cytoplasme des macrophages. *La maladie de Chagas* (Amérique) est une infection généralisée à trypanosoma cruzi qui colonise toutes les cellules mononucléées phagocytaires. Elle donne des séquelles cardiaques (par atteinte directe des cellules musculaires) et intestinale (mégacôlon par destruction des plexus).

– **Toxoplasmose.** Toxoplasma grondii est un protozoaire à parasitisme intracellulaire obligatoire, qui peut, soit se multiplier directement chez l'hôte immunodéprimé soit former des structures kystiques intermédiaires dans les autres cas. Sa répartition est ubiquitaire et il infecte couramment les chats ou contamine la viande de boucherie. Sa porte d'entrée est digestive. Chez l'adulte, les primo-infections inapparentes sont fréquentes et les manifestations cliniques, si elles existent, sont, soit des adénopathies chroniques, soit une choriorétinite. Les lésions ganglionnaires sont évocatrices et associent une hyperplasie folliculaire à des amas de cellules épithélioïdes prédominant dans le cortex profond. Les lésions rétiniennes sont faites de foyers nécrotiques avec une réaction inflammatoire. L'agent ne peut être mis en évidence et le diagnostic est sérologique. Chez le sujet immunodéprimé, il y a une prolifération massive des trophozoïdes qui colonisent principalent l'encéphale mais peuvent atteindre également les autres viscères. L'image morphologique n'est pas suffisante pour porter le diagnostic et doit être confirmée par l'immunofluorescence sur coupes (biopsies cérébrales, ou autopsies). La toxoplasmose de la femme enceinte durant les premiers mois de la grossesse, peut donner une mort fœtale ou un avortement. Il faut alors rechercher des kystes au niveau des membranes placentaires. Après le sixième mois de la grossesse, l'agent pathogène peut donner une fœtopathie, qui persistera à la naissance, dont les lésions principales sont rétiniennes et cérébrales péri-ventriculaires. Celles-ci sont faites de petits foyers nécrotiques, associés à une réaction locale, soit inflammatoire, soit gliale.

– **Pneumocystis carinii.** Il s'agit probablement d'un protozoaire dont les kystes contiennent 2 à 4 trophozoïtes libérés, lors de sa rupture. La membrane résiduelle se collabe et prend une forme de croissant. Cet agent donne des infections inapparentes chez les sujets sains et est à transmission

interhumaine. Il devient pathogène, essentiellement, chez le sujet immunodéprimé que le déficit soit primitif ou secondaire (dénutrition ou cause iatrogène). Il est alors très souvent associé au virus des inclusions cytomégaliques et donne une pneumonie comportant un exsudat alvéolaire en nid d'abeille (amas de parasites proliférants) et une infiltration lymphocytaire septale. Le diagnostic est actuellement plus souvent fait sur un lavage alvéolaire que sur une biopsie pulmonaire ou une autopsie. La mise en évidence de l'agent repose sur l'identification de la capsule des kystes, qui prennent les colorations de gram-weigert et de grocott (fig. 26 b).

– **Autres protozoaires** à développement cavitaire sur les surfaces épithéliales : *Trichomonas vaginalis* est une infection vénérienne fréquente, donnant notamment une vaginite prurigineuse avec leucorrhée. L'examen des sécrétions fraîches met en évidence ce flagellé mobile. Sinon, il est reconnu morphologiquement sur les frottis vaginaux colorés. Il comporte deux noyaux et deux flagelles et s'associe à une réaction inflammatoire à polynucléaires. *Giardia lamblia* est un protozoaire ubiquitaire multiflagellé qui colonise la surface intestinale. Il est identifié sur des coupes histologiques de biopsies de par sa situation et son aspect aplati avec deux noyaux.

b) Helminthes

Ces agents pathogènes sont multicellulaires, organisés avec un système nerveux, un système excréteur et des organes de reproduction. Ils se subdivisent en trois groupes principaux : nematodes (vers ronds), cestodes (vers plats) et trematodes. Ces derniers n'existent que quand leur vecteur naturel existe dans le milieu extérieur. Tous les helminthes capables de passer la barrière épithéliale intestinale entraînent une éosinophilie sanguine. Le diagnostic étiologique repose sur la recherche de l'agent dans les sécrétions ou dans les tissus. Les examens séro-immunologiques sont d'une grande aide et la place de l'anatomie pathologique est réduite à quelques cas de découverte fortuite.

– **Les trématodes** sont des vers plats à tégument mou dont l'architecture interne est difficile à distinguer (organes génitaux et digestifs). Ils possèdent des ventouses et libèrent des œufs operculés, qui ne pourront se développer que chez un hôte intermédiaire approprié (mollusque).

Les schistosomes (ou bilharzies) se développent essentiellement dans les contrées tropicales et subtropicales et sont les plus répandus. L'agent pathogène pénètre à travers la peau et migre dans les vaisseaux où il se développe. Il acquiert des antigènes de surface de l'hôte, évitant qu'il n'entraîne une réaction inflammatoire. Les nombreux œufs produits migrent à travers les tissus vers l'extérieur, sans entraîner de réaction. Certains d'entre eux causent des granulomes inflammatoires, source de lésions observées. A la phase aiguë, ceux-ci comprennent notamment des polynucléaires éosinophiles alors qu'à la phase chronique, les lésions sont tuberculoïdes. La mise en

évidence des œufs affirme le diagnostic. Quand ceux-ci sont morts, ils se calcifient, mais restent reconnaissables (fig. 27).

Schistosoma hematobium (Afrique) se développe essentiellement dans l'appareil urinaire et entraîne des lésions urétéro-vésicales, source d'hématuries, puis d'insuffisance rénale par hydronéphrose. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des œufs à éperon terminal, dans les sécrétions ou sur des biopsies tissulaires (la biopsie vésicale et la biopsie rectale ont le même rendement diagnostique).

Schistosoma mansoni (Afrique et Amérique) donne une atteinte veineuse portale. Les œufs retenus au cours de leur migration peuvent être la cause soit de pseudopolypes inflammatoires coliques, soit d'obstructions vasculaires hépatiques avec constitution de granulomes tuberculoïdes, entraînant une hypertension portale. Ces œufs ont un éperon latéral et sont retrouvés sur les biopsies rectales.

Schistosoma japonica, pour sa part, donne des manifestations allergiques et digestives.

Les distomatoses (douves) comportent fasciola hepatica et clonorchis sinensis. Le parasite pénètre par le tube digestif et migre dans le foie, où il pond ses œufs. Ceux-ci sont excrétés dans les selles et sont la base du diagnostic. Exceptionnellement, le parasite est découvert sur une biopsie hépatique.

– **Les cestodes** sont des vers plats annelés. Quand l'homme est l'hôte définitif (taenia), le ver mature n'est présent que dans la lumière intestinale et donne peu de lésions. Par contre, quand l'homme est l'hôte intermédiaire accidentel au cours du cycle parasitaire, les larves migrent dans les tissus où elles se développent. La cysticercose est rare et correspond au développement de la larve de taenia chez l'homme. Celle-ci est entourée par une réaction inflammatoire, riche en cellules épithélioïdes et en cellules géantes.

L'echinococcose est plus fréquente et comporte deux variétés. L'une, due à echinococcus granulosus, l'autre à echinococcus multilocularis. Dans les deux cas, l'homme est un hôte intermédiaire, accidentel, contaminé par les chiens dans les régions d'élevage du mouton. *Echinococcus granulosus* se développe chez l'homme sous forme d'un kyste arrondi à paroi externe lamellaire chitineuse (PAS positive) sur la face interne de laquelle s'inscrit la membrane germinale fine, qui donne naissance à de multiples scolex intrakystiques. Les scolex sont des formations arrondies, contenant de multiples crochets en leur centre, qui sont en suspension dans le liquide du kyste. Les tissus avoisinants sont refoulés et forment une pseudocapsule collagène. L'évolution se fait vers l'extension locale, par croissance du parasite et peut se compliquer d'une rupture. C'est alors, uniquement, qu'apparaît un granulome inflammatoire polymorphe, riche en éosinophiles. Parfois, le diagnostic rétrospectif de kyste hydatique ne peut être fait que sur la présence de quelques fragments cuticulaires résiduels. Ceux-ci sont parfois calcifiés. Une telle lésion peut être

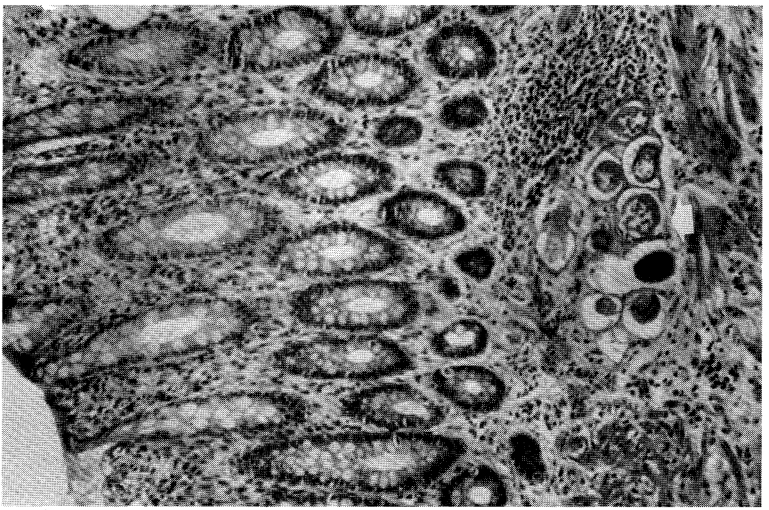


FIG. 27 a. — *Diagnostic de bilharziose par mise en évidence d'œufs sur une biopsie rectale (noter la discrétion de la réaction inflammatoire).*

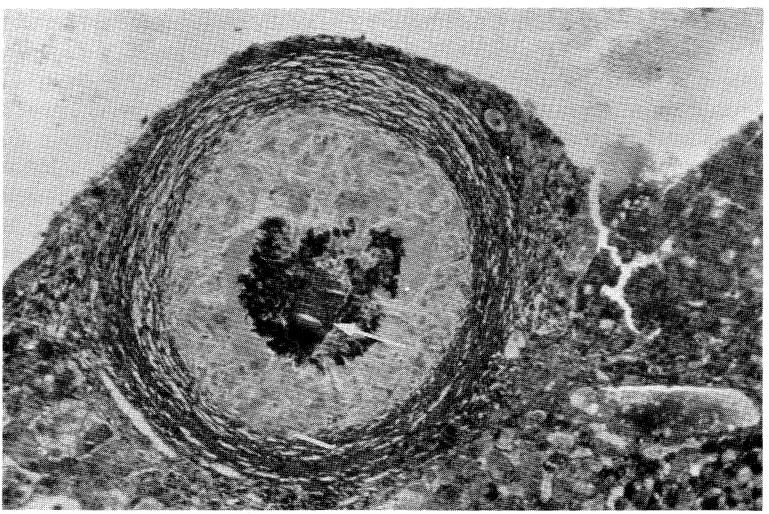


FIG. 27 b. — *Granulomes bilharziens (œuf au centre) dans une biopsie hépatique pour hypertension portale.*

enlevée chirurgicalement, facilement et il existe un sérodiagnostic fiable. *Echinococcus multilocularis* (bavaro tyrolienne) est plus rare et plus grave. Les kystes hépatiques sont multiples, mal limités, bourgeonnants et extensifs, infiltrant les tissus avoisinants comme une tumeur. Il existe des îlots cuticulaires et des fragments de membrane germinale. Cette lésion est rarement opérable.

– **Les nématodes** sont des vers ronds, non segmentés, composés d'une cuticule de chitine périphérique, rigide, reposant par sa face interne sur un hypoderme et des faisceaux musculaires lisses longitudinaux. La cavité interne (pseudocœlome) contient un tube digestif médian et des organes génitaux peu volumineux, latéraux. Tous les vers à développement endoluminal, entraînent peu de lésions pathologiques locales, mais excrètent des œufs qui permettent de faire le diagnostic par l'examen des selles ou d'un prélèvement, de la marge de l'anus. (Ascaris, tricocéphales, ankylostomes...). Cependant, dans certains cas, le diagnostic n'est fait que sur une coupe pathologique, que ce soit fortuitement, ou sur une biopsie à visée diagnostique.

Les oxyures sont parfois découverts fortuitement dans la lumière de pièces d'appendicectomie. Leur identification est faite sur l'existence de deux éperons cuticulaires diamétralement opposés, bien visibles sur les coupes perpendiculaires. Leur rôle causal des manifestations appendiculaires est sujet à caution.

La trichine est un parasite musculaire des animaux, qui contamine l'homme à l'occasion de l'ingestion de viande mal cuite (porc) ou d'origine non contrôlée (chasseurs). La diffusion viscérale du parasite peut se faire dans les muscles striés, le poumon et l'encéphale. L'atteinte musculaire est la plus typique et nécessite une biopsie pour faire le diagnostic. Le ver parasite y apparaît enroulé dans une cellule musculaire striée, qui présente des signes de souffrance. Les cellules adjacentes sont hyalinisées et il y a constitution d'un granulome inflammatoire polymorphe, riche en éosinophiles. Les lésions anciennes évoluent vers la calcification. Les infestations aiguës massives sont mortelles par atteinte cardiaque et cérébrale.

L'anguillulose (strongyloïdes stercoralis) est un parasite africain, asiatique et sud-américain, qui pénètre à travers la peau ou une muqueuse et dont la forme adulte se développe dans le duodénum entre les villosités et dans les cryptes de lieberkühn. Le diagnostic peut ainsi être facilement fait sur une biopsie duodénale. Dans les pays d'endémie, il y a une réinfestation permanente, mais si les sujets parasités vont vivre dans d'autres pays, ils n'en gardent pas moins le parasite, qui est capable de proliférer par un cycle de réinfestation chronique, passant par une migration pulmonaire. Toute dépression immunitaire secondaire iatrogène (corticoïdes, etc.) peut entraîner, même dix ans après la contamination initiale, une anguillulose aiguë mortelle. Il existe, alors, une hémorragie pulmonaire massive due au passage intraparenchymateux des anguillules. *Le syndrome de larva migrans* est bien

connu des cliniciens, mais est rarement biopsié. Il s'agit de la formation de foyers inflammatoires à éosinophiles transitoires, notamment pulmonaires, dus à la migration tissulaire d'une larve de parasite (exemple : ascaris). On en rapproche les impasses parasitaires, quand la larve est incapable d'effectuer un cycle de développement complet, l'homme n'étant pas l'hôte définitif usuel (exemple : toxocara cani). Les filarioses sont des parasites tropicaux, dont le diagnostic repose sur la mise en évidence de micro-filaires dans le sang : Wuchereria bancrofti est inoculée par des moustiques et prolifère dans les cavités lymphatiques. Il se développe une réaction inflammatoire au contact du parasite, faite d'un granulome polymorphe, riche en éosinophiles. Ultérieurement, quand le ver est tué, il apparaît une réaction tuberculoïde, puis une fibrose séquellaire. Ce blocage lymphatique réalisé entraîne des lésions d'œdème localisé (éléphantiasis). L'onchocercose se trouve en Afrique et en Amérique du Sud. Elle est transmise par la piqûre d'une mouche. Elle donne des nodules sous-cutanés, contenant le parasite, entouré par une réaction inflammatoire, et des atteintes de la conjonctive ou du nerf optique. Loa-Loa est une filaire africaine mobile de la face, qui chemine sous l'épithélium de la cornée.

Agents physiques et chimiques

Ceux-ci généralement n'induisent une réaction inflammatoire que par les lésions cellulaires qu'ils créent. Cependant, les lois régissant ces phénomènes sont mal connues. Il est possible de distinguer les corps étrangers inoculés, les cristallisations dans l'organisme vivant et les réactions aux tissus détruits.

– **Les corps étrangers** inoculés sont multiples et la réaction dépendra de leur nature. Par exemple, au cours des tatouages, l'inoculation dermique de particules de carbone inertes (encre de chine) n'entraîne aucune réaction inflammatoire. Par contre, la brique pilée rouge, utilisée pour des tatouages colorés induit un granulome silicotique dermique de type réaction à corps étranger. Il en est de même pour tous les autres éléments inertes, fragments de verre, de métal, fils non résorbables, prothèses, huile non résorbable injectée en intramusculaire, coton et talc, chez les toxicomanes, etc. L'organisme réagit en formant un granulome inflammatoire aigu polymorphe qui va évoluer vers une lésion séquellaire, faite de macrophages et de cellules géantes, qui entourent et excluent le corps étranger. Le tout étant inclu dans un abondant tissu cicatriciel conjonctif lamellaire dense (fibrose).

– **Les fines particules minérales** (cristaux inorganiques) inhalées : silice, asbeste, donnent des réactions différentes, qui seront envisagées avec la pathologie de l'environnement.

– **Les cristallisations spontanées** (cristaux organiques) dans l'organisme vivant, sont également la source de pathologies inflammatoires.

L'oxalose, qu'elle soit primitive héréditaire ou secondaire acquise (intoxication à l'éthylène glycol) entraîne une précipitation multiviscérale de cristaux d'oxalate de calcium en amas multilobulés de cristaux biréfringents à disposition radiaire. Ceux-ci peuvent être volumineux interstitiels ou plus petits intracellulaires, notamment au niveau des tubes rénaux. La nécrose cellulaire associée entraîne une réaction inflammatoire lymphocytaire, ce qui explique l'insuffisance rénale rapide observée en clinique.

La goutte, qu'elle soit primitive (héréditaire ou idiopathique) ou secondaire, liée à une autre maladie ou à des médicaments, est une maladie métabolique des purines, aboutissant à la précipitation d'urates de calcium. Ces précipités peuvent être excréto-urinaires (lithiase urique), articulaires (crise de goutte) ou interstitiels (tophus). La cristallisation intra-articulaire de l'acide urique donne des cristaux en aiguille biréfringents dissous en milieu alcalin ou par l'uricase. Ceux-ci sont retrouvés sur les liquides de ponction articulaire en situation extra et intracellulaire. Ces derniers sont dans des polynucléaires neutrophiles et il est présumé que c'est la lésion de ceux-ci qui entraîne la réaction inflammatoire aiguë, d'évolution cyclique. Les tophus correspondent à des dépôts interstitiels amorphes, contenant des cristaux d'acide urique des lipides et des protéines. L'ensemble est entouré par une réaction à corps étranger avec constitution de cellules géantes et par une sclérose collagène. Les traitements actuels préviennent leur apparition.

La pseudogoutte est due à la précipitation uniquement intra-articulaire de cristaux de pyrophosphate de calcium. Ceux-ci sont parallélépipédiques à bouts carrés ou en aiguille, mais sont peu biréfringents et sont dissous en milieu acide ou par l'EDTA. Ils sont également intra et extra-articulaires et peuvent donner des dépôts tophacés de la synoviale. Dans tous les cas d'étude histologique, il faut avoir recours à un fixateur alcoolique, afin d'éviter de dissoudre les cristaux. Dans de nombreuses autres pathologies, il y a formation de cristaux organiques intratissulaires, mais, ceux-ci sont alors considérés comme la conséquence d'une lésion locale et non pas comme sa cause (oxalates, cholestérol, protéiques, exemple : de Charcot Leyden, etc.).

– **Réaction inflammatoire induite par la mort cellulaire et/ou la mort tissulaire.** Physiologiquement, il y a des mécanismes d'élimination des cellules mortes, qui n'entraînent pas de réaction inflammatoire. Il en est de même des renouvellements des substances intercellulaires. Quand il y a une destruction cellulaire focale importante, exemple : contusion, brûlure, ou mort par anoxie, d'un territoire tissulaire, il apparaît toujours secondairement, une réaction inflammatoire aiguë, qui va évoluer vers la constitution d'un foyer cicatriciel fibreux.

Les médiateurs en cause sont inconnus et l'hypothèse généralement admise est que ce sont les protéines cellulaires libérées en grande quantité qui sont en cause.

Immunopathologie

Ce terme générique regroupe toutes les maladies liées à des anomalies du système de défense de l'organisme. Elles se subdivisent en cinq grands groupes : les réactions allergiques, les maladies à immuncomplexes, les maladies dites auto-immunes, les déficits immunitaires et la pathologie des greffes.

a) Allergie ou hypersensibilité immédiate

Elle est caractérisée par le développement d'une synthèse d'anticorps IgE spécialisée en réponse à l'exposition à un antigène (appelé allergène), qu'il soit ingéré, inhalé ou injecté. Cette réponse apparaît pour des doses très faibles d'antigène chez les sujets allergiques et chacun d'eux a sa propre gamme de sensibilisation, comportant des seuils différents pour chaque allergène. En fait, la réaction d'hypersensibilité immédiate met en jeu en plus des IgE, des IgG, des IgA et des cellules. Celles-ci sont les mastocytes, qui, en réponse à une stimulation par deux IgE, se dégranulent en libérant de nombreux médiateurs chimiques. Les polynucléaires éosinophiles alors attirés d'une part neutralisent les sécrétions de mastocyte et d'autre part, secrètent des substances toxiques pour les cellules avoisinantes (protéines basiques, superoxydes). Cette réaction allergique est bénéfique pour les populations vivant en régions tropicales, car la synthèse abondante des IgE prévient leur infestation par les helminthes (fig. 28).

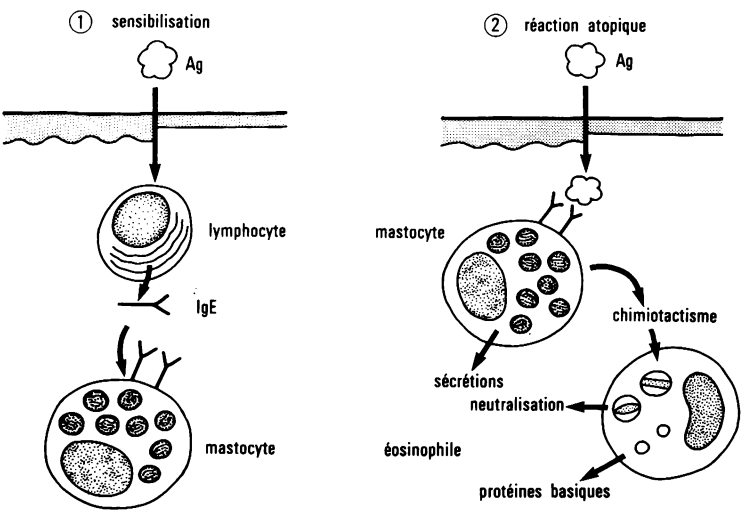


FIG. 28. — *Hypersensibilité.*

– **L'anaphylaxie** est la réponse suraiguë, grave, pouvant être mortelle, d'un individu sensibilisé, rencontrant l'allergène causal. Elle se traduit par une détresse respiratoire suivie d'un collapsus vasculaire ou d'un choc. Il s'y associe fréquemment des manifestations cutanées à type de prurit ou d'urticaire.

– **L'urticaire et l'œdème angioneurotique** peuvent apparaître simultanément ou séparément au niveau cutané. L'urticaire ne touche que le derme superficiel et donne des plaques œdémateuses cernées par un liseré rouge de contour serpigineux. L'œdème angioneurotique est un œdème bien limité atteignant tant les couches profondes adjacentes à la peau que le tissu sous-cutané. Les attaques aiguës durent moins de six semaines et évoluent par poussées. Au-delà de cette durée, il est convenu de considérer ces lésions comme chroniques.

– **La rhinite allergique** est caractérisée par des éternuements spasmodiques, associés à une rhinorrhée et à une sensation d'obstruction nasale. Il s'y surajoute souvent des manifestations conjonctivales. Sa forme saisonnière est plus communément appelée rhume des foins. Il existe alors de très nombreux polynucléaires éosinophiles dans les sécrétions nasales. La muqueuse locale est œdématiée et tend à former des polypes inflammatoires. Ceux-ci contiennent dans leur chorion, sous l'épithélium, des éosinophiles, des mastocytes et des lymphocytes. Il existe, de plus, des signes d'hypercrinie de l'épithélium de surface et des glandes adjacentes.

– **L'asthme** est une maladie bronchique caractérisée par des paroxysmes dyspnéiques associés à de la toux et des sifflements perçus à distance, son évolution est généralement résolutive en peu de temps. Il existe un important œdème du chorion des grosses bronches, qui sont peu inflammatoires et une constriction des bronchioles. L'expectoration est riche en polynucléaires éosinophiles. L'état de mal asthmatique correspond, pour sa part, à des crises subintrantes.

b) Maladies à complexes immuns

Les complexes immuns sont la liaison des anticorps avec leur antigène, ce phénomène pouvant activer le complément. La seule présence de complexes immuns est insuffisante à définir une pathologie et il faut exiger la démonstration du caractère pathogène de ceux-ci. Il faut donc démontrer leur dépôt tissulaire et constater qu'il existe une relation entre leur présence et l'évolutivité de la maladie. Bien entendu dans la mesure du possible, il faudra tenter d'isoler l'antigène causal. Il est possible de définir trois grands types de réaction. Le premier type est dû à des immun-complexes circulants qui se déposent dans les tissus (exemples : lupus érythémateux aigu disséminé, polyarthrite rhumatoïde, vascularites des hépatites, néphrites post-streptococciques). Dans le deuxième cas, l'antigène est un élément de la membrane cellulaire ou une protéine de structure. Le dépôt est donc plus spécifique,

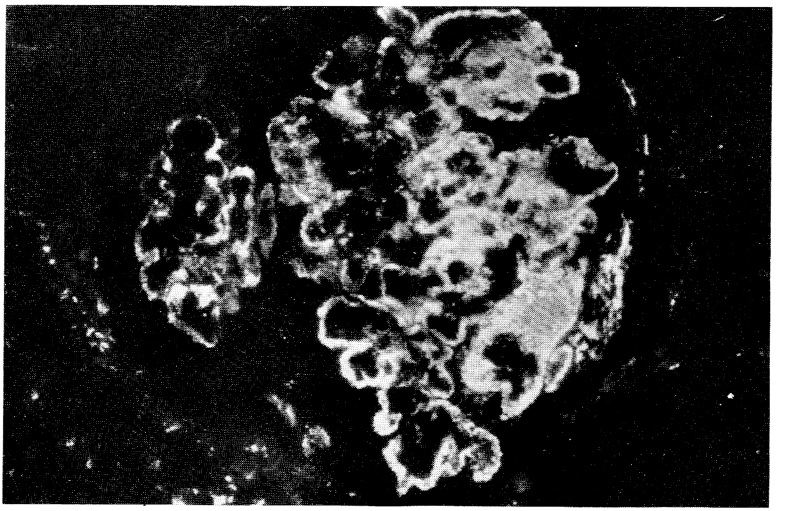


FIG. 29 a. — *L'immunofluorescence sur coupes à congélation est fondamentale pour le diagnostic des glomérulonéphrites. Présence de dépôts d'I.g.G. au cours d'un lupus érythémateux aigu disséminé (biopsie)* (Dr Droz).

FIG. 29 b. — *Angéite nécrotique (périartérite noueuse) donnant un anévrysme artériel rénal (interlobulaire) : document autopsique expliquant la possibilité d'un diagnostic angiographique.*

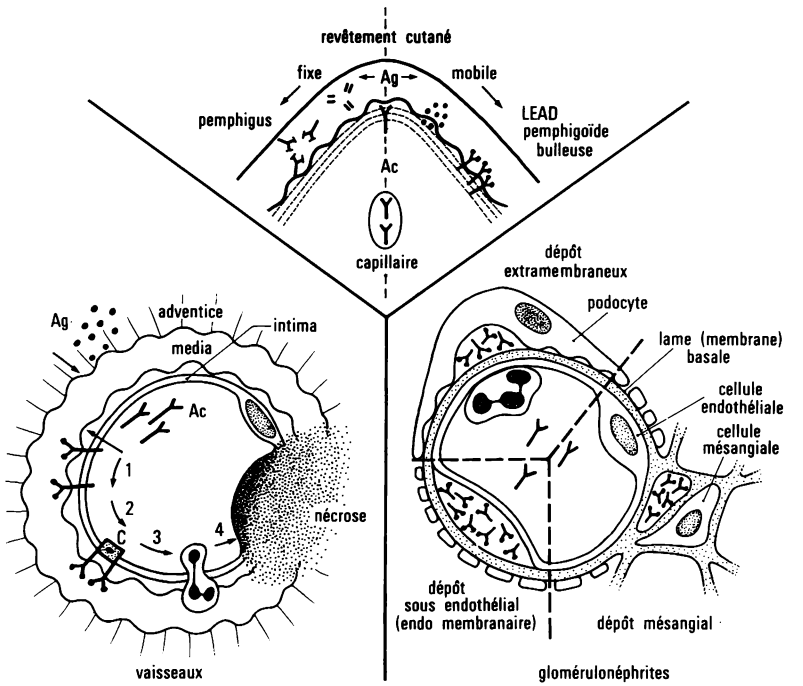


FIG. 30. — *Pathologie à complexes immuns.*

comme, par exemple, dans le syndrome de Goodpasture, où il existe des anticorps dirigés contre les membranes basales glomérulaires et pulmonaires. Il en est de même des glomérulonéphrites membraneuses et de certaines maladies auto-immunes (anticorps contre les récepteurs de l'acétylcholine au cours de la myasthénie, anticorps antisubstance intercellulaire dans le pemphigus). Le troisième type de réaction est dû à la formation de complexes immuns lors de la diffusion, l'un vers l'autre, de l'antigène et de l'anticorps. Les phénomènes décrits dans la réaction d'arthus expliquent les lésions de vascularite, les thyroïdites auto-immunes et les orchites auto-immunes. Les complexes immuns sont mis en évidence au niveau des tissus par l'immuno-fluorescence. Leur recherche sanguine peut être, soit grossière (précipitation au polyéthylène glycol), soit plus spécifique (test de fixation du C_1 q et test des cellules Raji). Ce dernier test utilise des lymphoblastes B de lymphome de Burkitt, qui ont des récepteurs membranaires pour le C_3 très avides. Les cadres pathologiques, les mieux définis, sont la pathologie glomérulaire, la pathologie pulmonaire et la pathologie cutanée (fig. 29 et 30).

– **Les glomérulonéphrites** sont classées suivant leur aspect en immunofluorescence. Si elles sont dues au dépôt rénal d'immun-complexes circulants à

large réseau ceux-ci se fixent électivement dans le mésangium et dans les régions sous-endothéliales. Par contre, les complexes immuns de formation locale, *in situ*, donnent des glomérulonéphrites membraneuses à dépôts sous épithéliaux. Enfin, dans certains cas, ce sont des antigènes non rénaux, qui se déposent initialement dans les glomérules en fonction de leur taille et de leur charge électrique (infections virales, bactériennes ou parasitaires). La fixation secondaire des anticorps circulants sur ces antigènes entraîne une glomérulonéphrite à dépôts sous-épithéliaux. Dans tous les cas, l'activation du complément attire localement les cellules inflammatoires (polynucléaires, macrophages) qui causent l'apparition des lésions glomérulaires. De plus, les complexes immuns locaux sont le siège d'un renouvellement permanent de leurs constituants protéiques, comme cela a été démontré chez l'animal.

Les *maladies pulmonaires* à immun-complexes sont moins bien définies et ne sont jamais détectées par l'immunofluorescence. Les complexes antigène anticorps s'ils sont dans le rapport de 1/5 fixent le complément, alors que ceux dont le rapport est de 1/2 ne le fixent pas. Ces complexes immuns, quelle que soit leur nature, sont rapidement ingérés par les phagocytes (polynucléaires neutrophiles et macrophages) qui deviennent activés. Leurs sécrétions protéines basique et superoxyde seraient alors la cause des lésions tissulaires observées.

En dermatopathologie l'immunofluorescence est devenue un examen complémentaire indispensable, tant pour le diagnostic du lupus érythémateux aigu disséminé, que pour celui des maladies bulleuses. Les lésions cutanées du lupus érythémateux aigu disséminé sont caractérisées par une bande continue d'IgG et de C_3 de la jonction dermo-épidermique. Ce phénomène est également retrouvé en peau saine dans les zones exposées à la lumière. Il est considéré comme un signe de gravité. Au cours du pemphigus, il existe une fluorescence intercellulaire du corps muqueux de malpighi, correspondant aux anticorps antisubstance intercellulaire. Au cours de la maladie pemphigoïde bulleuse, il y a un dépôt linéaire d'IgG et de C_3 le long de la lamina lucida, alors qu'au cours de la dermatite herpétiforme, il se forme un dépôt granuleux d'IgA au niveau des papilles dermiques.

Les vascularites, dont la périartérite noueuse et les lésions d'angéite leucocytoclasique restent encore un domaine mal défini où l'immunofluorescence n'apporte pas d'éléments diagnostiques. Mais l'expérimentation animale a bien mis en évidence le lien existant entre des immun-complexes circulants et la production de lésions d'angéite (fig. 29 b).

c) Maladies auto-immunes

L'apparition de manifestations auto-immunes est anormale que celles-ci soient primitives ou secondaires et elles peuvent être divisées en systémiques (ou non spécifiques d'organe) et en spécifiques d'organes. Cependant, il n'existe pas de frontière franche entre les différents cadres cliniques. Le plus souvent,

le facteur initiateur est inconnu, mais il existe un certain nombre d'associations pathologiques (hyperplasies lymphoïdes, lymphomes, déficits immunitaires avec hypogammaglobulinémie, déficit en IgA ou en complément). Les mécanismes immunitaires sous-jacents peuvent être de différents types : soit il s'agit d'anticorps dirigés contre des structures cellulaires, modifiées ou non, qui entraînent la destruction de celles-ci ; soit les anticorps inhibent ou stimulent les fonctions cellulaires par action sur leurs récepteurs ; soit il y a formation d'immun-complexes intercellulaires, cause des lésions : soit les lymphocytes T sensibilisés vont avoir une action cytotoxique.

– **Le groupe systémique** comprend le lupus érythémateux aigu disséminé et la polyarthrite rhumatoïde. Au cours du lupus érythémateux aigu disséminé, qui touche électivement la femme entre 20 et 50 ans, il peut y avoir une arthrite inflammatoire, des manifestations cutanées (lupus facial), une glomérulonéphrite, de la fièvre, une atteinte nerveuse, et plus rarement des manifestations pleuro-pulmonaires ou hématologiques. Les lésions morphologiques sont réduites à des dépôts fibrinoïdes vasculaires non spécifiques et à un aspect hyalin du collagène, que ce soit par dénaturation de celui-ci ou par accumulation locale d'immunoglobulines. Les anomalies immunologiques observées sont complexes et comprennent des manifestations liées aux immun-complexes (glomérulonéphrite, vascularite, polyarthrite) associés à des auto-anticorps dont les plus fréquents sont anti-DNA, anti-histones, anti-RNA, anti-nucléolaires, et contre les extraits nucléaires solubles (antigène ribonucléoprotéique, antigène Sm). Les éléments les plus spécifiques du lupus érythémateux aigu disséminé sont les anticorps contre la double hélice du DNA et ceux contre l'antigène Sm. De multiples autres auto-anticorps peuvent apparaître et sont responsables des différentes manifestations (hématologiques, par exemple). La polyarthrite rhumatoïde donne des arthrites inflammatoires récidivantes d'évolutivité variable. Parfois, il s'y surajoute des manifestations systémiques viscérales. Il existe des auto-anticorps sériques (IgG ou IgM) dirigés contre le Fc des IgG du malade aboutissant à la formation d'immun-complexes. Le rôle des lymphocytes NK et des T aide ou suppresseur est mal connu. Les lésions pathologiques observées sont de trois types. L'arthrite est due à une synovite inflammatoire (infiltrats lymphocytaires) proliférante (pannus) qui érode les surfaces cartilagineuses. Il s'y associe un épanchement articulaire riche en cellules inflammatoires libres. Les nodules rhumatoïdes sont un deuxième type de lésions qui peuvent se développer soit au pourtour des articulations, soit sous la peau. Ils comportent une nécrose fibrinoïde centrale cernée par une palissade histiocytaire au contact de laquelle il y a une infiltration lymphocytaire. Dans les formes graves évolutives, il se surajoute des lésions de vascularite allant du simple infiltrat inflammatoire péri-vasculaire à l'angéite nécrotique franche.

– **Les syndromes spécifiques d'organe** sont multiples. Un premier groupe comprend les anémies hémolytiques, les neutropénies, les lymphopénies, les thrombopénies auto-immunes et certaines endocrinopathies ainsi que les anti-

corps anti-membrane basale. Les anémies hémolytiques, qu'elles soient idiopathiques ou secondaires (infection, prise médicamenteuse) sont dues à des auto-anticorps (chauds ou froids) détectés par la technique d'hémagglutination. Les endocrinopathies auto-immunes sont multiples : maladie d'Addison, par anticorps antisurrénaliens, diabète juvénile par anticorps anti-îlots de Langerhans, thyroïdite de Hashimoto et myxœdème primitif par anticorps antithyroglobuline ou antiprotéines microsomales, maladie de Biermer (anémie pernicieuse) par anticorps anticellules pariétales ou antifacteur intrinsèque. Le deuxième groupe est dû à des anticorps dirigés contre les récepteurs de membrane des cellules et correspond à quatre maladies : la myasthénie, la maladie de Basedow, le syndrome de l'acanthosis nigricans, et l'ataxie telangiectasie. La myasthénie réalise un tableau de faiblesse neuromusculaire parfois associé à une tumeur thymique. Il existe des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine qui se fixent sur la membrane post synaptique et entravent le fonctionnement de la jonction neuromusculaire. La maladie de Basedow auto-immune (goitre exophtalmique) est due à une hyperproduction d'hormone thyroïdienne sous l'influence d'une IgG anormale capable de stimuler les récepteurs pour la TSH des cellules thyroïdiennes. L'acanthosis nigricans (syndrome paranéoplasique des aisselles noires) s'associe souvent à un diabète dû à la présence d'anticorps dirigés contre les récepteurs de l'insuline des cellules. L'ataxie télangiectasique est un syndrome rare au cours duquel il peut également apparaître des anticorps contre les récepteurs de l'insuline. Les cadres envisagés ne sont pas limitatifs et le fait que des sujets atteints de rhinite allergique ou d'asthme peuvent avoir des anticorps contre les récepteurs β_2 repose le problème des intrications entre les différents mécanismes immunitaires.

– **Le concept de maladies dites systémiques** est purement clinique et recouvre plusieurs entités à symptomatologie multiviscérale (et non pas systémique au sens d'atteinte d'un système). L'existence de phénomènes auto-immuns, soit causaux, soit associés, est démontrée dans certaines de ces affections dont les frontières ne sont pas absolument tranchées et qui se recouvrent parfois. En l'absence de cause connue, leur diagnostic repose sur un système de score d'éléments diagnostiques, les uns étant considérés comme mineurs et les autres comme majeurs.

1) *La polyarthrite rhumatoïde* est une maladie chronique, qui donne une atteinte articulaire inflammatoire symétrique des articulations distales. Il peut s'y associer des signes hématologiques, pulmonaires, neurologiques ou cardiovasculaires et les formes graves comportent des lésions d'angéite nécrotique. La maladie de Still en est la variante touchant l'enfant.

2) *Le lupus érythémateux aigu disséminé* atteint préférentiellement les femmes de 20 à 50 ans. Il donne une éruption cutanée faciale en loup, des arthralgies, de la fièvre et une glomérulonéphrite (épaississement en fil de fer de la membrane basale glomérulaire, correspondant à des dépôts d'immun-complexes). Il peut se compliquer de manifestations cardiaques ou neurologiques.

3) *La sclérodermie* commence insidieusement par un syndrome de Raynaud, auquel s'associe parfois une calcinose cutanée, puis une sclérodactylie par fibrose sous cutanée. Il existe, de plus, une immobilité œsophagienne ou des télangiectasies (le syndrome CRST correspond à calcinose, syndrome de Raynaud, sclérodactylie et télangiectasies).

4) *La dermatomyosite* associe des manifestations cutanées œdémateuses et une polymyosite. Le terme de connectivité mixte (syndrome de Sharp) correspond à l'intrication de signes cliniques de lupus érythémateux disséminé, sclérodermie systématisée et de polymyosite. La fascéite avec éosinophilie sanguine (syndrome de Shulman) est d'individualisation récente dans ce cadre.

– **Les vascularites nécrosantes** y sont rattachées, sous le groupe de la périartérite noueuse (PAN) et les autres vascularites. La PAN donne des lésions artérielles multiviscérales des artères musculaires de moyen calibre qui évoluent par poussées et sont d'âge différent. La lésion aiguë comporte une nécrose fibrinoïde de l'intima et une infiltration inflammatoire polymorphe de toute la paroi artérielle. Elle évolue soit vers une cicatrice fibreuse obstructive, soit vers la constitution d'anévrysmes. Il s'y associe souvent une capillarite nécrotique glomérulaire. Le syndrome de Churg et Strauss est apparenté comme lésions à la PAN mais il comporte, en plus, un asthme sévère évoluant depuis plus de trois ans et une hyperéosinophilie. L'atteinte vasculaire y est artérielle et veineuse et prédomine dans le poumon, où elle est associée à des infiltrats labiles. Les autres angéites sont plus rares. Notamment, l'angéite leucocytoclasique, qui touche les petits vaisseaux périphériques, donne des lésions toutes de même âge, faites de l'association d'une nécrose vasculaire et d'une poussière de polynucléaires. Il faut toujours rechercher une cause toxique médicamenteuse. Les autres lésions sont les purpuras vasculaires, notamment ceux liés à des cryoglobulines. On rapproche de ces entités, le syndrome de Reiter, la maladie de Behçet et la maladie de Wegener.

d) Déficits immunitaires

Ceux-ci sont classés en fonction du type de défense immunitaire altéré, quel que soit le mécanisme physiopathologique sous-jacent et sont subdivisés en primitifs (ou spontanés) et secondaires (ou acquis).

– **Les déficits de l'immunité non spécifique** comprennent les anomalies de la phagocytose, les déficits de la bactéricidie et ceux du complément. Les deux anomalies de la phagocytose les plus fréquentes sont la neutropénie cyclique et la maladie de Chediak Higaski. La première est due à une neutropénie sanguine avec moins de 50 polynucléaires par mm^3 pendant quelques jours. Le phénomène se répète tous les 21 jours. La deuxième est une maladie autosomique récessive associant un albinisme partiel et des granules géants dans les polynucléaires (hétérophagolysosomes). Les déficits de la bactéricidie

sont multiples, mais seule la granulomatose septique est à retenir pour son intérêt théorique. Ce déficit est lié au sexe masculin (chromosome Y) et correspond à un défaut de bactéricidie sélectif concernant les germes catalase positifs, les staphylocoques et les mycoses. Il existe dans les polynucléaires de ces malades, un déficit de la bouffée oxydative post-phagocytose, qui peut être mis en évidence par de nombreux tests *in vitro* (test de réduction du nitrobleu de Tetrazolium, chemiluminescence). Les déficits du complément peuvent toucher tous les facteurs constituants, mais, seuls certains ont une traduction clinique. Le déficit en C_3 donne des infections récidivantes par défaut d'opsonisation des bactéries. L'œdème angioneurotique (dit de Quincke) est dû à un déficit de C'_1 A estérase.

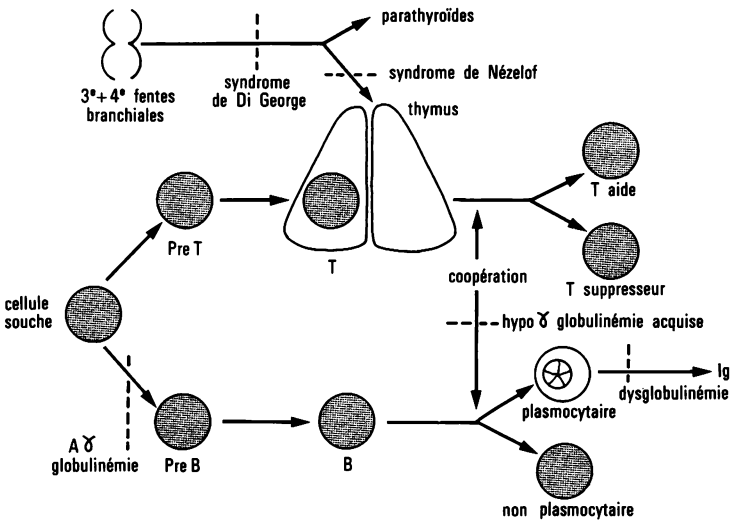


FIG. 31. – *Schéma représentant les principaux types de déficits immunitaires et leur pathogénie.*

– **Les déficits purs de l'immunité humorale** sont les hypogammaglobulinémies congénitales liées au sexe, les hypogammaglobulinémies variables et les déficits en IgA. Tous atteignent essentiellement, l'enfant, qui fait des infections récidivantes graves, mais non mortelles. Le déficit en IgA est le plus fréquent et prédomine chez les atopiques ou au cours des maladies auto-immunes. Le déficit complet comporte des lymphocytes circulants à IgA de membrane alors qu'il n'y a pas d'IgA sérique, ni sécrétoire (fig. 31).

– **Les déficits de l'immunité cellulaire** comprennent le syndrome Di George et la candidose mucocutanée chronique. Le syndrome de Di George comporte l'association d'une absence de thymus et de parathyroïdes associée à une

cardiopathie congénitale des gros vaisseaux de la base (tous ces éléments dérivent des 3e et 4e poches branchiales). Le déficit cellulaire est rarement prédominant et ce sont l'hypoparathyroïdie ou la cardiopathie qui révèlent la maladie.

– **Les déficits immunitaires combinés sévères** (DICS) sont les plus fréquents et correspondent à une atteinte de la fonction B et de la fonction T des lymphocytes. Il s'avère que 25 p. 100 d'entre eux correspondent à une anomalie du métabolisme des purines : déficits en adénosine desaminase (ADA). Ils se traduisent par des infections récidivantes à germes et à des agents plus rares (pneumocystis carinii, virus des inclusions cytomégaliques). Parfois, ils sont révélés par la dissémination polyviscérale d'un vaccin vivant (exemple : BCG) fait à tort. On en rapprochera le syndrome de Nezelof, (à transmission liée au sexe), qui est moins grave. D'autres sont acquis (SIDA).

– **Les autres déficits immunitaires primitifs** sont moins schématiques et comportent des syndromes associatifs. L'ataxie télangiectasique comporte une symptomatologie nerveuse, cutanée et un déficit immunitaire combiné. Les thymomes peuvent être associés à des hypogammaglobulinémies, à des érythroblastopénies et à une absence d'éosinophiles. Le syndrome de Wiskott Aldrich associe un déficit immunitaire combiné à un eczéma et à une thrombopénie (fig. 31).

– **Les déficits immunitaires secondaires** sont les plus fréquents, non pas tant, ceux par malnutrition ou dénutrition, que ceux qui sont induits par les médicaments (iatrogènes). Ils font apparaître des infections opportunistes, mettant en jeu la vie des malades. Le déficit, le plus récemment reconnu, étant celui des homosexuels masculins, des Haïtiens, des Zaïrois et des hémophiles (SIDA).

La connaissance de ces déficits immunitaires, véritables expériences spontanées de la nature permet d'analyser les mécanismes immunitaires humains et de les comparer aux phénomènes analysés expérimentalement chez l'animal.

e) La pathologie des greffes

Elle correspond toujours à une mise en jeu des mécanismes de défense immunitaire, soit du receveur (viscères) soit du donneur (moelle hématopoïétique). Le terme de greffe correspond au transfert d'un tissu ou d'un organe vivant ou mort d'un point à un autre du même organisme (autogreffe) ou d'un organisme à un autre. Les isogreffes correspondent à deux donneurs génétiquement identiques. Les hétérogreffes correspondent à l'implantation chez l'homme de tissus animaux traités (exemple : hétérogreffes valvulaires de porc dont le tissu valvulaire a été préalablement fixé par du glutaraldéhyde et monté sur un support métallique).

– **Le rejet de greffe** est dû aux défenses immunitaires du receveur (lymphocyte T) qui reconnaissent et réagissent contre l'organe greffé (exemples : rein,

cœur). Il est apparu que le système tissulaire d'histocompatibilité HLA n'était pas suffisant pour expliquer tous les cas observés. Notamment, il a été remarqué après des transfusions itératives que les malades pouvaient être distingués en très répondeurs ou peu répondeurs à ces antigènes étrangers et qu'il existait une bonne corrélation entre leur type de réponse et leur tolérance des greffes rénales. Par exemple, les répondeurs faibles tolèrent bien une greffe rénale. La réaction de rejet prend un aspect différent selon le type de greffe.

En cas de *greffe cutanée* : le rejet se traduit par l'apparition au 7^{e} - 8^{e} jour de microthromboses locales avec une réaction inflammatoire aiguë qui entraîne la nécrose du greffon.

En cas de *greffe cardiaque* : les lésions prédominent au niveau des zones de suture, du tissu de conduction et de l'endocarde. Quand l'évolution est favorable, ces foyers inflammatoires sont remplacés par des cicatrices fibreuses.

En cas de *greffe rénale*, le problème du rejet est angoissant. S'il est soupçonné cliniquement, il nécessite souvent d'être précisé par la biopsie du greffon (ou sa ponction). Le rejet suraigu est très précoce dès la première heure et se traduit par un rein très volumineux et congestif. Il peut s'agir, soit d'une nécrose corticale, soit d'un infarcissement hémorragique massif du rein greffé. Le rejet aigu se traduit par une insuffisance rénale et correspond à l'invasion de l'interstitium du greffon par des cellules immunocompétentes du receveur. Celles-ci entraînent une nécrose des tubes et il s'y associe des microthromboses vasculaires. Le rejet chronique est l'apparition progressive de lésions diffuses d'endartérite fibreuse du greffon associées à une fibrose interstitielle.

– **La réaction du greffon contre l'hôte** (Graft Verus Host Reaction : GVH) ne survient qu'après greffe d'éléments hématopoiétiques. Ce phénomène peut survenir accidentellement, si un patient ayant un déficit immunitaire T profond a été transfusé avec du sang non irradié. Plus souvent, il s'agit d'une greffe hématopoiétique faite à titre thérapeutique. Il apparaît alors secondairement un syndrome érythémato-squameux cutané (ou même des lésions nécrotiques dans les formes graves) avec une éosinophilie sanguine et une anémie. Il peut s'y associer une diarrhée et des signes hépatiques. Les biopsies cutanées et rectales sont d'une grande aide diagnostique. Elles montrent une infiltration de l'épiderme par des lymphocytes, qui induisent à leur contact des lésions de nécrose cellulaire épidermique (satellitose). Au niveau du rectum, il y a une destruction des glandes de Lieberkühn par un infiltrat lymphocytaire. A l'autopsie des formes mortelles, il s'y surajoute des étoiles de fibrine dans la moelle osseuse et une infiltration à polynucléaires éosinophiles des organes lymphoïdes.

Réparation et régénération tissulaires

Les processus mis en jeu par les destructions cellulaires ou tissulaires sont complexes et doivent être analysés d'abord d'un point de vue théorique avant d'en envisager les différentes applications viscérales ou tissulaires.

Analyse élémentaire des phénomènes

– **La régénération** est le remplacement des cellules détruites. Celles-ci peuvent être subdivisées en trois classes, selon leur type de renouvellement : cellules labiles, cellules stables et cellules permanentes.

Les cellules labiles sont renouvelées de façon permanente dans l'organisme et correspondent aux épithéliums de revêtement (peau, tube digestif, urogénital, appareil respiratoire), dont les cellules mortes desquament régulièrement dans les lumières. Il en est de même des cellules hématopoiétiques qui nées de la moelle (polynucléaires, hématies, plaquettes) ou des organes lymphoïdes (lymphocytes) circulent dans le sang et sont détruites quand elles vieillissent dans la rate et la moelle hématopoiétique.

Les cellules stables ont un renouvellement lent qui ne devient apparent que lors d'une stimulation. Les épithéliums glandulaires (foie, pancréas, glandes endocrines, salivaires) appartiennent à cette catégorie. Il en est de même des fibroblastes, des éléments musculaires lisses et des cellules gliales.

Les cellules permanentes, car incapables de se multiplier chez l'adulte, sont les neurones et peut-être les éléments musculaires striés (muscles squelettiques et myocarde). En fait, les éléments musculaires peuvent se multiplier *in vitro*, ce qui pose des problèmes de compréhension non résolus. Ces types cellulaires ont des capacités d'adaptation très différentes face à une demande augmentée. Les cellules labiles ne peuvent que peu accélérer leur rythme de division. Par exemple, l'épithélium digestif ne peut que doubler son taux de renouvellement alors que la peau peut multiplier par 5 sa production. La moelle hématopoiétique a une situation intermédiaire entre les deux. Les cellules stables, par contre, ont un pouvoir prolifératif réactionnel beaucoup plus élevé. Les cellules permanentes, elles, ne peuvent être renouvelées chez l'homme, alors qu'elles le sont chez les amphibiens. Le mécanisme causal demeure inconnu.

– **La réparation** est la réapparition d'un tissu conjonctif (dit de soutien) organisé. Celui-ci dépend de la prolifération des fibroblastes, qui deviennent mobiles et contractiles (myofibroblastes). Ceux-ci vont sécréter du collagène et des glycoprotéines de structure. Il s'y associe une pousse vasculaire endothéliale par bourgeonnement à partir des capillaires périphériques. L'ensemble se remodèle suivant les conditions locales et générales.

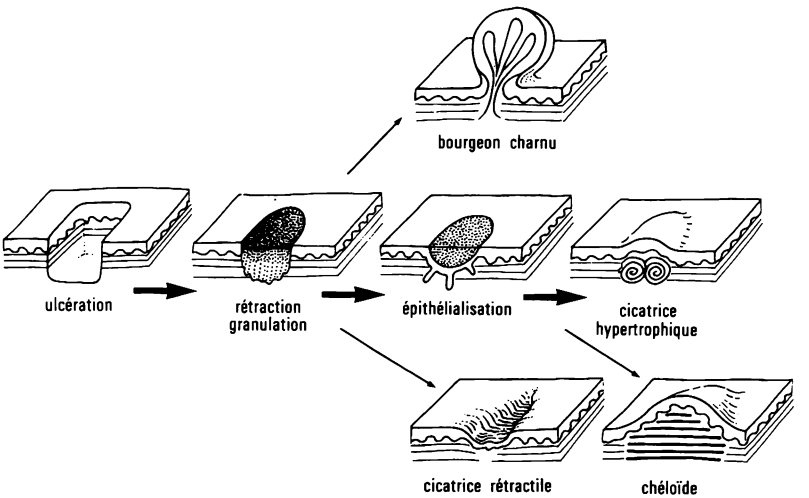


FIG. 32. – *Cicatrisation cutanée de deuxième intention.*

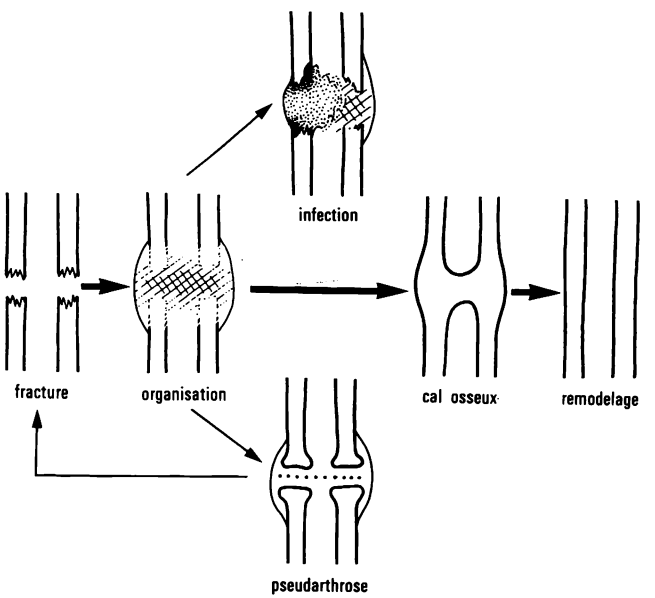


FIG. 33. – *Évolution d'un foyer de fracture.*

– **La détersion** est l'élimination de tous les débris, tant cellulaires, qu'extracellulaires, bactériens, ou corps étrangers. Les cellules phagocytaires : macrophages et polynucléaires assurent cette fonction de balayeur et digèrent les substances ingérées. Cette détersion peut être accélérée par l'élimination vers l'extérieur des débris nécrotiques. Ce phénomène peut être spontané : fistulisation, rejet d'un corps étranger, ou chirurgical : parage d'une plaie ou incision d'un abcès.

La séquence de ces différents phénomènes se déroule différemment selon le tissu et les conditions locales et générales.

Revêtement cutané

Le mode de guérison des plaies cutanées est subdivisé en deux grands types dits de première et de deuxième intention (fig. 32).

– **La cicatrisation cutanée de première intention** correspond à une plaie linéaire propre dont les deux bords sont coaptés. Il s'agit des plaies par section vues avant la 6e heure et des incisions chirurgicales dont la coaptation des berges est assurée, soit par des agrafes, soit par une couture. Les phénomènes de détersion sont peu importants dans de tels cas, car il existe peu de débris et peu de destructions. Le sang extravasé coagule localement et sa dessication superficielle forme une croûte. Le premier jour, il y a une réaction inflammatoire aiguë avec afflux de polynucléaires. Dès le deuxième jour, les cellules basales de l'épithélium des berges se mettent à proliférer et se déplacent vers la plaie. Elles colonisent les trajets perforants des fils dont elles faciliteront l'extraction et s'insinuent sous la croûte qu'elles séparent du reste de la plaie, rétablissant ainsi un épithélium continu qui éliminera secondairement son opercule coagulé. Le troisième jour, les monocytes pénètrent la plaie et les fibroblastes se mettent à proliférer. Les capillaires bourgeonnent et l'ensemble colonise progressivement la perte de substance à la vitesse de 0,2 mm par jour. Il y a, alors, apparition d'une substance conjonctive interstitielle d'abord mucopolysaccharidique, puis collagène fibrillaire qui assure la solidité de l'ensemble et sera l'objet de remaniements ultérieurs. Le cinquième jour, tout l'espace est colonisé. Les fibres collagènes deviennent parallèles et sont unies par des ponts chimiques solides. L'épithélium de surface a acquis une épaisseur normale. La deuxième semaine, il y a augmentation de la trame collagène. La vascularisation capillaire involue et se remodèle. La cicatrice définitive ne sera fixe et acquise qu'au bout d'un an et dépendra de l'architecture du tissu collagène. Celui-ci redécrit tout le cycle de l'évolution lors du développement humain avec initialement un type III, prédominant sur le type I qui aboutira ultérieurement à un rapport inverse (cette notion de retour à un stade embryonnaire a fait utiliser le terme de blastème de régénération).

– **La cicatrisation cutanée de deuxième intention** correspond généralement à une perte de substance étendue à berges lacérées. La réaction inflammatoire sera importante et il s'y associera une prolifération épithéliale avec migration à partir des berges, ainsi qu'un bourgeonnement conjonctif à partir du fond de

la perte de substance. Surtout deux mécanismes particuliers vont devenir importants : la détersion et la contraction. La détersion doit éliminer tous les débris qui sont un bouillon de culture et juguler l'infection. Ceci explique la réaction inflammatoire plus importante. La contraction est un phénomène actif qui apparaît dès le 5e jour. Elle est lié à l'activité contractile des myofibroblastes des berges. Les délais de guérison sont plus longs étant donné l'importance des dégâts et il existera une importante cicatrice séquellaire. En effet, les annexes cutanées détruites ne régénèrent pas et la peau de couverture restera fragile et atrophique. Le derme sous-jacent demeurera imparfait et mal vascularisé.

– **Pathologie de la cicatrisation cutanée**

La dysrégulation du mécanisme de cicatrisation peut aboutir soit à un bourgeon charnu, soit à une cheloïde. Le bourgeon charnu (ou botryomycome) correspond à une pousse trop rapide du tissu conjonctif jeune, qui ne mature pas et dépasse la surface de l'épithélium, alors que celui-ci prolifère mal et n'arrive pas à le recouvrir. La cheloïde est une cicatrice vicieuse, particulièrement fréquente chez les sujets prédisposés. Les noirs l'utilisent à visées décoratives. Elle est peu cellulaire et correspond à une hyperplasie collagène sous épithéliale, faite de gros faisceaux denses parallèles et non enroulés, ce qui la distingue d'une cicatrice hypertrophique capable de se remodeler.

Chez les brûlés, il existe toujours un défaut de couverture cutanée avec une perte liquidienne importante nécessitant le recours au pansement et à la greffe.

Les lambeaux cutanés pédiculés ne peuvent être conservés que s'ils sont bien vascularisés, notamment au niveau de la face.

Les chirurgiens esthétiques font très attention aux forces de traction cutanée et ont défini des lignes d'incision particulières, respectant, par exemple, au niveau du visage, les lignes de tension décrites par Langer.

Os

– **Le type le plus courant** est l'évolution d'une fracture fermée diaphysaire d'un os long. Initialement, il y a formation d'un hématome auquel succède une réaction inflammatoire. La phase de détersion entraîne une dégradation partielle des extrémités osseuses de la fracture (ostéolyse). Il y a alors formation d'un tissu conjonctif jeune (de granulation) dans lequel apparaissent des foyers de différenciation cartilagineuse et osseuse. Il s'agit, en fait, d'une métamorphose des fibroblastes locaux, qui aboutit à deux types d'ossification. L'une, enchondrale centrale passe par l'élaboration d'une matrice cartilagineuse qui s'ossifie, l'autre, périostée élabore directement une structure osseuse. Les deux processus aboutissent initialement à des lamelles ostéoïdes non orientées, qui vont être l'objet d'un remodelage secondaire, aboutissant à la réparation complète (fig. 33).

– **Variantes pathologiques de ce phénomène.** En cas de fracture ouverte, le problème est compliqué par l'infection. Une ostéite est une pathologie très difficile à éradiquer car le tissu osseux se défend mal contre l'infection. La pseudarthrose est l'évolution vers une obturation des extrémités osseuses par un tissu cartilagineux, qui donne une fausse articulation avec une mobilité anormale. Il s'agit presque toujours d'une fracture mal immobilisée, dont la vascularisation insuffisante n'a pas permis l'élaboration de tissu osseux. L'interposition de périoste ou de muscle peut gêner la cicatrisation. Dans d'autres cas, celle-ci est retardée par des phénomènes infectieux ou par des défauts de vascularisation (fig. 33).

Séreuses

Elles constituent en général des brides et des adhérences conjonctives post-opératoires. Le phénomène est très rare chez l'enfant.

Encéphale

Il ne possède pas de tissu conjonctif et les pertes de substance sont remplacées par une prolifération gliale locale. Les lésions des nerfs périphériques entraînent une dégénérescence wallérienne de l'axone avec accumulation locale de cellules macrophagiques. L'axone peut régénérer si sa gaine schwannienne a été préservée, sinon il y a une repousse anarchique aboutissant à la constitution d'un névrone plexiforme séquellaire.

Viscères profonds

Ceux-ci résultent d'un équilibre entre les cellules épithéliales constitutives et la trame conjonctive de soutien. La cicatrisation peut aboutir soit à la *restitutio ad integrum* soit à des séquelles cicatricielles (fig. 34).

– **La restitutio ad integrum** est la guérison sans séquelles. Elle nécessite soit que la trame conjonctive ait été respectée, soit qu'il s'agisse d'un tissu stable ou labile, capable d'une régénération complète, par exemple, le foie est capable après hépatectomie de régénérer complètement avec création d'une architecture hépatique complexe (hépatocytes, système biliaire et vasculaire) en 6 mois. A l'opposé, l'hépatite virale bénigne détruit les hépatocytes et laisse persister la trame collagène qui sera recolonisée par les hépatocytes. Il en est de même du foie cardiaque. Les reins ne sont capables que d'une régénération tubulaire épithéliale si la trame conjonctive de support a été préservée (tubulonéphrites interstitielles). L'épithélium bronchique et alvéolaire est capable de régénérer si la trame conjonctive est conservée.

– La guérison avec formation d'**une séquelle cicatricielle** survient quand il y a eu destruction de la trame conjonctive (exemples : abcès, caséum, etc). Il y a alors une régénération épithéliale anarchique, associée à une cicatrisation conjonctive vicieuse, souvent rétractile (sclérose ou fibrose). Par exemple, la

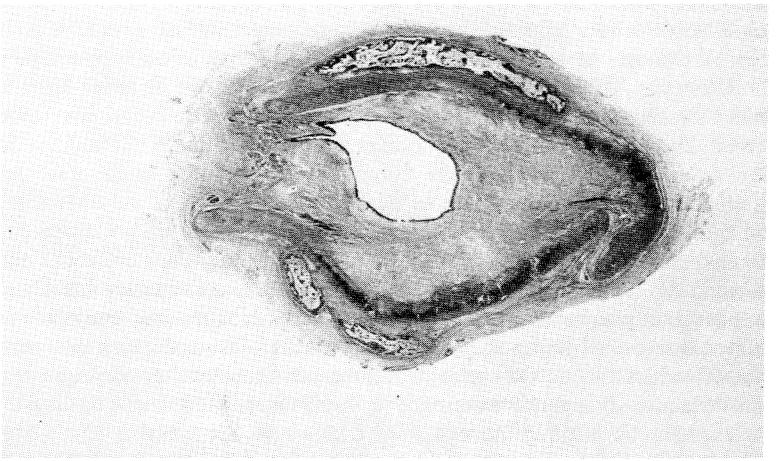


FIG. 34 a. — *Pièce de résection de sténose trachéale post-intubation.*

FIG. 34 b. — *Sténose gastrique séquellaire d'ingestion de caustique chez l'enfant. Pièce opératoire montrant la cicatrice fibreuse muqueuse dépourvue de glandes.*

tuberculose pulmonaire entraîne des séquelles pulmonaires irrégulières, alors que d'autres causes induisent une fibrose pulmonaire diffuse nodulaire (silicose, sarcoïdose) ou systématisée (médicamenteuse toxique ou idiopathique). Dans les reins, tout glomérule détruit est remplacé par une cicatrice fibreuse (pain à cacheter). La cirrhose du foie correspond à une perte de structure avec fibrose annulaire mutilante et nodules de régénération. L'infarctus du myocarde aboutit à une séquelle fibreuse (scléreuse) non contractile. Au niveau du tube digestif, les ulcères de l'estomac guéris ont un revêtement épithélial, siège d'une hyperplasie papillaire, qui repose sur un socle scléreux (fibreux) cicatriciel. Les ulcérations intestinales survenues dans des zones mal vascularisées (entérocolite nécrotique du nourrisson et entéropathie vasculaire du sujet âgé) guérissent en donnant des sténoses cicatricielles conjonctives plus ou moins obstructives. L'existence de séquelles destructives parenchymateuses étendues aboutit à la notion de réserve fonctionnelle d'un viscère en dessous de laquelle il apparaîtra des signes d'insuffisance fonctionnelle de celui-ci. Par exemple, un hémirein normal suffit à préserver une fonction rénale normale pour l'individu. De même, 30 p. 100 du foie suffisent, 40 cm d'intestin grêle, deux lobes pulmonaires et 70 p. 100 du myocarde ventriculaire gauche.

Cas particuliers liés à la chirurgie

Les fils résorbables (catgut : collagène de mouton) sont soit dégradés par l'organisme, soit donnent une réaction d'intolérance avec rejet (réaction à corps étranger). Les fils non résorbables posent des problèmes différents selon le site. Au niveau de la peau, il faut en faire l'ablation. Dans le tissu conjonctif ou les vaisseaux, ils sont enkystés par une réaction collagène dense, avec une réaction à corps étranger. Dans les organes creux (intestin, poumon, etc.) ils sont éliminés spontanément vers la lumière et évacués par celle-ci. Les prothèses posent des problèmes particuliers. Les ciments entraînent des dépôts minéraux. Les polymères (silicone) donnent des migrations viscérales de fragments du produit induisant une réaction macrophagique. Les prothèses métalliques induisent une réaction fibreuse de contact et les prothèses de dacron tricoté sont engainées par une réaction à corps étranger et une fibrose. La colonisation endothéliale est très souvent lente et incomplète.

Régulation du phénomène

Celle-ci est cellulaire et dépend également de facteurs métaboliques ou mêmes des phénomènes de croissance chez l'enfant.

– **La régulation cellulaire** fait intervenir des cellules conjonctives et épithéliales. Les polynucléaires jouent principalement un rôle anti-infectieux et n'ont pas d'action régulatrice. Les macrophages, pour leur part, régulent la prolifération des fibroblastes par un facteur de PM 18 000. Les lymphocytes n'ont pas de rôle régulateur. Les fibroblastes sont indispensables à la cicatrisation et sécrètent uniquement les protéines de structure. Les cellules épithéliales prolifèrent sous l'action de différents facteurs. Lors d'une lésion

épithéliale, il y a disparition d'un phénomène d'inhibition locale présumé lié à des chalones (substances qui n'ont pas été individualisées). Il s'y surajoute des facteurs stimulants : growth factor et stomatomedine. Le rôle stimulant des acides aminés et des protéases est plus discuté. Les interactions entre ces différentes cellules sont mal connues. Cependant, les cellules épithéliales de la peau sécrètent une collagénase qui détruit le tissu conjonctif et assure un équilibre entre la poussée conjonctive et épithéliale. L'intervention du phénomène d'inhibition de contact est probable, mais non démontrée. Beaucoup de points demeurent obscurs et laissent un grand champ pour de nouvelles découvertes.

– **Les facteurs métaboliques** peuvent être locaux ou généraux. *Les facteurs généraux* sont multiples. L'âge intervient et le fait que les enfants cicatrisent plus vite, peut être expliqué tant par leur âge, que par les phénomènes de croissance ou une meilleure vascularisation. La nutrition intervient aussi et toute déperdition protéique grave retarde la cicatrisation (brûlés). L'avitaminose C altère la synthèse du collagène. Les anomalies hématologiques : telles que l'anémie retardent le processus de guérison. Le diabète agit par un mécanisme mal connu et favorise les infections. Des hormones, comme les corticoïdes utilisés comme anti-inflammatoires, dépriment la synthèse du collagène.

Les causes locales sont multiples. La première et la principale est l'insuffisance circulatoire (exemples : ulcères traînants des artérites ou des varices). Les corps étrangers gênent la cicatrisation. Une bonne coaptation de berges et un changement régulier des points d'appuis favorisent celle-ci (exemple : les escarres de décubitus sont dues à la conjonction de la macération locale, de la pression continue et du défaut de vascularisation locale qui s'ensuit).

– **L'interférence des phénomènes de croissance** avec la cicatrisation est propre à l'enfant.

Le poumon pousse jusqu'à 7-8 ans et une pneumomectomie précoce induit une hyperplasie controlatérale par action d'une substance circulante ressemblant aux somatomedines. L'importance de ces phénomènes demeure, actuellement, mal précisée. Au niveau des reins, les prématurés ont encore des îlots de néphrogenèse, qui expliquent la survenue d'une hyperplasie rénale compensatrice, controlatérale, qui se développe en cas de petit rein dysgénétique unilatéral. Ce phénomène ne persiste guère après la naissance et semble dépendre de la somatostacine. L'intestin grêle est capable de repousser, partiellement, après une résection. Ce phénomène associe une hyperplasie de la muqueuse à une augmentation de diamètre et à une faible augmentation de longueur. Enfin, la radiothérapie chez l'enfant, peut détruire des territoires en cours de croissance et va aboutir à une séquelle fibreuse qui peut induire des déformations lors du développement ultérieur. Le rôle des phénomènes cicatriciels dans la genèse des fœtopathies (exemple : atrésie intestinale) sera envisagé à part.

Conclusion du processus inflammatoire

La réaction inflammatoire est un phénomène complexe de défense de l'organisme en réponse à une agression. Son évolution est, soit cyclique résolutive, soit prolongée. L'évolution cyclique résolutive survient surtout au cours des pathologies infectieuses aiguës. L'évolution cyclique prolongée sur trois semaines, correspond, généralement, aux réactions inflammatoires viscérales de cause mécanique. L'inflammation évolutive persistante de longue durée se rencontre au cours de la tuberculose ou des autres maladies à agent intracellulaire. Enfin, les maladies chroniques (dites systémiques) se traduisent par des poussées multiples de durée et d'espacement variables, selon les cas. Les mécanismes régissant cette évolutivité différente restent obscurs et peuvent être liés à la cause de la maladie.

2e partie

Pathologie dystrophique et métabolique

Pathologie de la reproduction

Celle-ci comprend, d'une part, les échecs initiaux de la reproduction ou infertilité (ce terme est à différencier de celui de stérilité, qui correspond à l'impossibilité de la reproduction), auxquels il faut ajouter la pathologie propre à la gestation, puis, ultérieurement, les anomalies de la morphogenèse et la pathologie de l'adaptation à la vie aérienne.

Pathologie de la fertilité

L'infertilité est la diminution des possibilités de reproduction d'un individu donné et s'étend de la fertilité réduite à la stérilité complète. Les différents phénomènes en cause se divisent artificiellement en causes féminines, masculines et en échecs de la gestation.

Infertilité féminine

Elle peut être due à une anomalie de la séquence des événements allant de la genèse ovulaire à la fécondation. Celle-ci peut être *anovulatoire*, que ce soit par un mécanisme hormonal, tel un déficit en gonadotrophines ou une hyperprolactinémie, ou que ce soit par anomalies ovariennes. Seules ces dernières ont un substrat lésionnel morphologique. Il y a d'une part, les dysgénésies

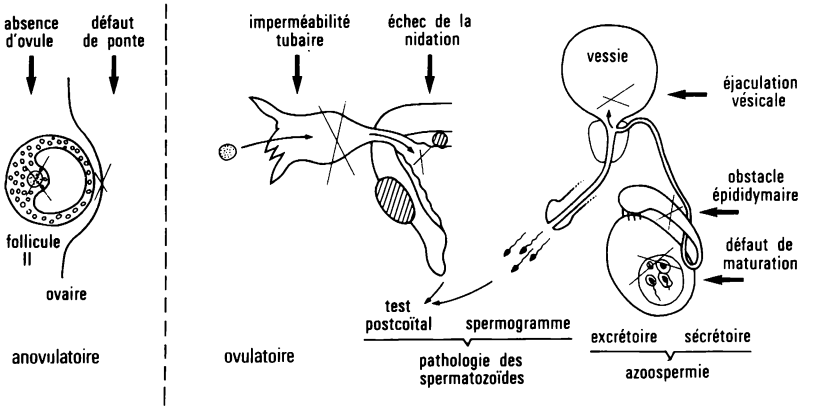


FIG. 35. — *Infertilité.*

gonadiques, qui sont généralement liées à un syndrome de Turner (45 x 0), au cours desquelles les ovaires sont réduits à deux languettes fibreuses collagènes, ayant parfois une ébauche de cortex et de médullaire. D'autre part, il peut s'agir du syndrome de l'ovaire résistant aux gonadotrophines, qui est acquis et comporte de nombreux follicules primordiaux, incapables de maturer. Il faut en rapprocher l'arrêt prématuré du fonctionnement ovarien, dans lequel la biopsie montre l'absence de follicules. L'atteinte auto-immune de l'ovaire est plus rare et se voit au cours de la maladie d'Addison (il existe une infiltration locale de lymphocytes et l'immunofluorescence met en évidence la fixation d'auto-anticorps antistéroïdiens au niveau des follicules). Parfois, il y a défaut de ponte ovulaire, ce qui est démontré par la présence de l'ovule au sein d'un corps jaune. Le syndrome de Stein Leventhal associe une aménorrhée, un hirsutisme, une obésité et des ovaires polykystiques (il s'avère sur la biopsie qu'il existe un épaississement anormal de l'albuginée, qui recouvre des follicules kystiques, incapable de se rompre. Cette lésion est due à une hypersécrétion de LH en réponse à un dysfonctionnement hormonal complexe). Les tumeurs ovariennes ne sont qu'exceptionnellement en cause.

L'infertilité ovulaire, pour sa part, peut être liée à différents facteurs, les uns, tubaires, les autres, endométriaux, myométriaux ou même cervicaux. Les trompes peuvent être lésées par une salpingite infectieuse (exemple : gonocoque), qui donnera après la réaction inflammatoire aiguë initiale, des séquelles locales, faites d'une synéchie des franges tubaires, pouvant s'associer à une occlusion ostiale, source d'hydrosalpinx. La salpingite granulomateuse pour sa part, est liée à la tuberculose, qui donne des lésions purement folliculaires, non nécrotiques. La salpingite noueuse, enfin, est purement isthmique et se compose d'une alternance de nodules fibreux et de

diverticules de la muqueuse. Les lésions endométriales, cause d'infertilité, sont aussi multiples et sont mieux analysées sur des biopsies d'endomètre, dont la date par rapport au cycle, doit être précisée. Les causes infectieuses les plus fréquentes sont les endométrites aiguës non spécifiques (post-abortum ou post-partum) et la tuberculose. Cette dernière ne sera diagnostiquée que sur une biopsie d'endomètre de fin de cycle sur la présence de lésions folliculaires. Tout prélèvement plus précoce d'un endomètre abrasé sera un échec. Les synéchies endométriales séquellaires de curetage ou de la tuberculose ne seront reconnues que par l'hystérographie. Les troubles fonctionnels de l'endomètre sont plus rares et la biopsie d'endomètre servira à démontrer une insuffisance lutéale en constatant que les glandes restent rares, espacées, linéaires et non sécrétoires en deuxième partie de cycle. Les facteurs myométriaux sont les léiomyomes et les endométrioses. Les facteurs cervicaux sont essentiellement liés à la qualité du mucus cervical qui permet la pénétration des spermatozoïdes. Les malpositions du col, les mucus anormaux ou même l'existence locale d'anticorps (IgA) anti-spermatocytaires sont des causes de stérilité. Celles-ci sont mieux étudiées par le test post-coïtal (prélèvement de la glaire cervicale après un rapport) (fig. 35).

Infertilité masculine

Elle comporte tout d'abord l'analyse du spermogramme, qui, normalement, comporte plus de 30 millions par millilitre de spermatozoïdes avec à 30 min, 60. p. 100 de ceux-ci qui sont mobiles et dont les 3/4 ont un trajet direct. Au bout de 24 heures, 10 à 20 p. 100 des spermatozoïdes demeurent mobiles. La tératospermie doit être inférieure à 30 p. 100. Les principales anomalies observées sont l'oligo-asthénospermie, la tératospermie et l'azoospermie. Dans ce dernier cas, les dosages hormonaux et le test au LH-RH permettent de différencier les azoospermies excrétoires et sécrétoires.

Seules, les *azoospermies sécrétoires* sont justifiables d'une exploration urologique pouvant conduire à des biopsies. Les principales causes seront envisagées en suivant le schéma de la spermatogenèse. S'il n'y a pas de spermatogenèse testiculaire, il peut s'agir, soit d'un syndrome de Klinefelter (XXY) où les cellules germinales sont absentes et les tubes séminaux atrophiques, parfois même, hyalinisés, soit, plus souvent d'une forme incomplète de ce syndrome. Les agents toxiques (radiations, médicaments antimitotiques) bloquent la division des cellules séminales qui sont présentes, par un mécanisme hormonal complexe. Les arrêts de maturation de la spermatogenèse ne peuvent être reconnus que sur des biopsies testiculaires. Soit l'arrêt est total avec absence de production de spermatides et de spermatozoïdes dans tous les tubes, soit il s'agit d'un déficit partiel et focal de cette maturation. De telles lésions peuvent être régressives et leur régulation hormonale est mal élucidée. Les lésions destructives du testicule sont plus rares et peuvent

être une découverte pathologique telles les orchites dites granulomateuses où il existe une destruction de tout le testicule par des lésions tuberculoïdes non nécrotiques de cause inconnue.

Les azoospermies excrétoires comprennent des obstructions épididymaires qui interrompent le transport des spermatozoïdes et sont généralement la séquelle d'épididymites. Il y a alors formation de cavités rétentionnelles épididymaires remplies de spermatozoïdes, aboutissant parfois à des ruptures dans le tissu interstitiel ou à des réactions macrophagiques de résorption. On en rapprochera les varicocèles. Enfin, il faudra rechercher les anomalies du coït avec éjaculation rétrograde vésicale (déficit du sphincter ou séquelles de prostatectomie) (fig. 35).

Échecs de la gestation

Ils sont de causes multiples et peuvent être divisés en trois périodes : avant la 20e semaine ou précoce, de la 20e à la 28e semaine ou intermédiaire et après la 28e semaine ou tardive. Les avortements précoces avant la 20e semaine sont extrêmement nombreux et représentent un taux de perte de 68,5 p. 100 (16 p. 100 des ovules fécondés ne se divisent pas, 15 p. 100 ne s'implantent pas dans l'endomètre pour des raisons inconnues ; 27 p. 100 aboutissent à un avortement spontané précoce et parmi les 42 p. 100 restant lors du premier retard de règle, un quart encore avorteront spontanément).

Les causes de ces avortements précoces sont difficiles à analyser et n'ont été mieux comprises que grâce aux méthodes de culture *in vitro* des prélèvements de tissu vivant, qui ont permis de faire des caryotypes et de mettre en évidence des anomalies dans 61,5 p. 100 des cas. Les plus fréquentes de celles-ci sont les trisomies (52 p. 100), puis les triploïdies (20 p. 100) et les monosomies (15 p. 100). Dans tous les autres cas, l'hypothèse actuelle est un défaut de tolérance immunitaire de la mère aboutissant à un rejet de l'œuf. Dans la période intermédiaire de la 20e à la 28e semaine, surviennent essentiellement les avortements à répétition par incontinence du col utérin ou par anomalie de la cavité utérine (malformative : utérus didelphe, ou acquise : synéchies). Les avortements tardifs après la 28e semaine ont des causes multiples, les unes maternelles, les autres fœtales. Les causes maternelles peuvent être liées à la grossesse (toxémie gravidique) ou non (diabète). Les causes fœtales peuvent être des malformations, des maladies métaboliques, des infections ou des incompatibilités fœtomaternelles. Ce système de défense biologique n'élimine que les malformations majeures non viables et laisse se développer beaucoup d'autres enfants, moins gravement atteints. Dans ces cas là, il faut avoir recours au conseil génétique des parents et aux méthodes de diagnostic anténatal des maladies.

Pathologie de la gestation

Elle recouvre tous les évènements placentaires et fœtaux survenant au cours des neufs mois de la grossesse.

Rappel histophysiologique

L'œuf fécondé se divise et donne une morula. C'est alors que se différencie le trophoblaste, couche externe de celle-ci qui donnera plus tard le cyto et le syncytiotrophoblaste. Puis, surviennent les stades de blastula et de gastrula aboutissant à la formation du disque embryonnaire. Le sac vitellin, nouvelle annexe embryonnaire, se développe alors. L'œuf est, généralement, fertilisé dans la troupe de Fallope et n'atteint l'utérus qu'au stade de morula. Son implantation muqueuse ne survient que vers le 10^{e}-11^{e} jour. C'est alors que

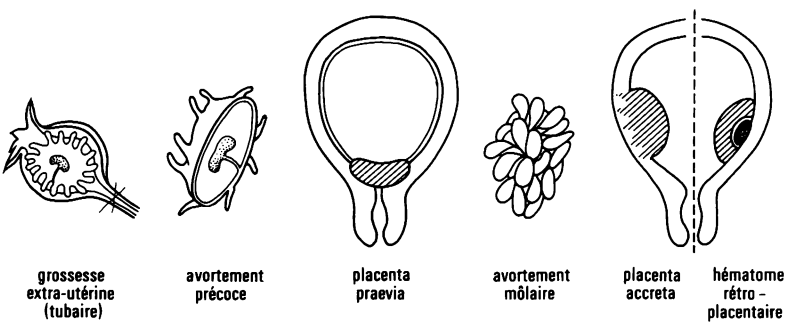


FIG. 36. — *Pathologie de l'insertion placentaire.*

commencent à s'élaborer les villosités placentaires. Celles-ci ne se développent qu'à un pôle des membranes et vont donner le placenta. Initialement elles ont un axe conjonctif revêtu par le trophoblaste; elles n'acquièrent une vascularisation que vers le troisième mois, puis à partir du 6^{e} mois, il y a quasi disparition du cytotrophoblaste et apparition d'amas de cellules du syncytiotrophoblaste. Le reste des membranes de l'œuf évolue vers une paroi fibreuse simple, dépourvue de villosités. Le fœtus puis l'embryon vivent suspendus au bout du cordon ombilical (qui a deux artères et une veine) dans un liquide stérile produit et recyclé par ses propres sécrétions.

Pathologie de l'insertion placentaire

– **La grossesse extra-utérine** (ou ectopique) correspond le plus souvent à l'implantation tubaire de l'œuf. Celle-ci survient à l'occasion d'un retard de migration de celui-ci, dû au fait que le stade de morula avec apparition du

trophoblaste survient dans la partie ampullaire de la trompe. Les séquelles de salpingite sont la cause la plus fréquente à laquelle il faut ajouter les stérilets. L'implantation tubaire est défectueuse et va aboutir à la constitution d'un hématosalpinx susceptible de se rompre réalisant un grand tableau d'urgence abdominale. Le diagnostic histopathologique est fait par la mise en évidence de villosités placentaires au sein d'un amas de caillots sanguins. Les autres grossesses ectopiques sont plus rares : tubaire, isthmique, pavillonnaire, ovarienne, abdominale (fig. 37 a).

– **Les avortements spontanés** répondent au rejet par l'organisme d'un œuf dont l'embryon est mort. Le délai du rejet est d'une quinzaine de jours en moyenne après le décès de l'embryon. Les membranes excrétées forment un sac translucide au sein duquel on peut parfois retrouver l'embryon. Cependant, dans certains cas, celui-ci est l'objet d'une résorption complète et seule la présence de vaisseaux villositaires contenant des hématies nucléées permet de dire qu'il a existé. Ces éléments sémiologiques servent également à dater la gestation interrompue. Cependant, si l'œuf a été retenu trop longtemps, il y a une involution villositaire aboutissant à des foyers cicatriciels conjonctifs recouverts par le trophoblaste.

– **Les insertions aberrantes** du placenta sont essentiellement des complications obstétricales. Le placenta praevia est implanté sur l'orifice interne du col utérin empêchant l'accouchement.

– **Les anomalies de la séparation** placentaire correspondent aux variations pathologiques du mécanisme physiologique de la délivrance : clivage utéro-placentaire hémorragique post-partum immédiat.

La rupture du sinus marginal et l'hématome rétroplacentaire (placenta abruptio) surviennent généralement au cours du dernier trimestre de la grossesse et sont des urgences obstétricales, répondant à un décollement prématuré du placenta, alors que le fœtus est encore présent et empêche l'hémostase par contraction utérine. Après la délivrance, il faut toujours vérifier le placenta pour détecter l'absence d'un cotylédon resté attaché à la paroi utérine ou l'existence d'un lobule placentaire surnuméraire. Leur méconnaissance aboutit à une rétention placentaire susceptible de s'infecter. La cause de ces anomalies du décollement placentaire reste inexpliquée. Le placenta accreta correspond à une insertion directement myométriale du placenta et pose des problèmes majeurs lors de la délivrance. Il s'agit de la complication d'une lésion atrophique de l'endomètre.

Tumeurs placentaires

Ce sont essentiellement la môle hydatiforme et le chorioépithéliome. La môle hydatiforme correspond le plus souvent à un avortement précoce ou tardif avec expulsion d'un placenta dont les villosités turgescentes ont l'aspect de grains de raisin. Sur des sections, il s'avère qu'elles sont le siège d'un œdème axial qui se complique d'une cavitation et s'associe à une hyperplasie

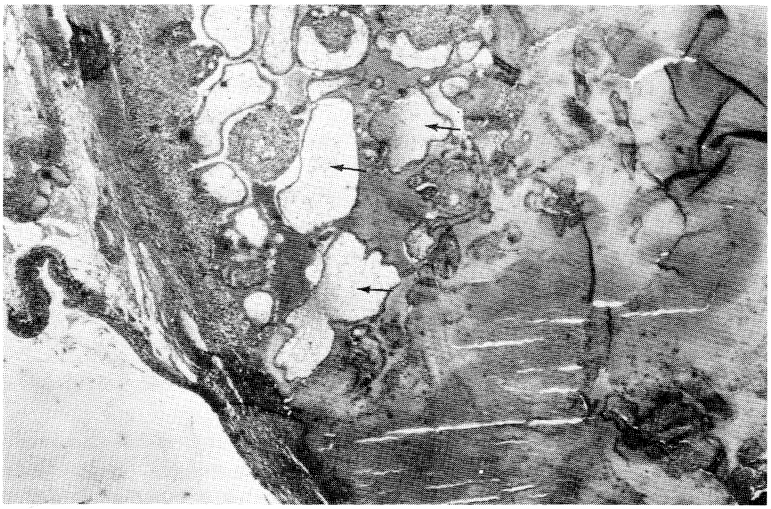


FIG. 37 a. — *Hématosalpinx contenant des villosités placentaires (grossesse extra-utérine).*

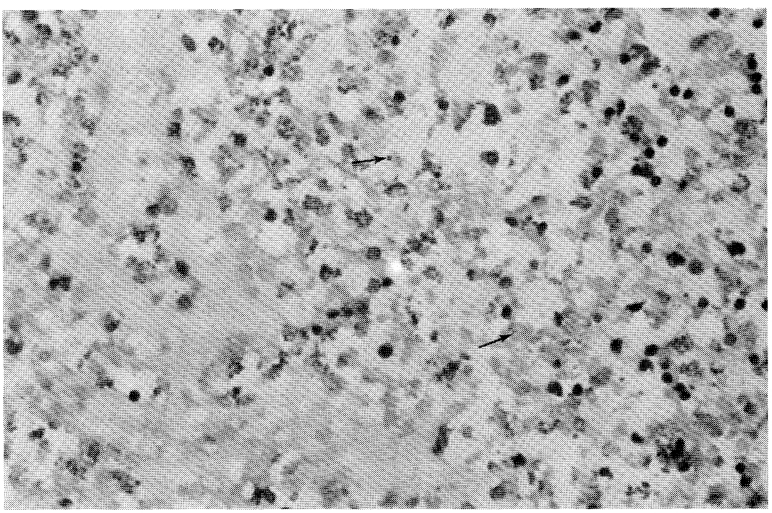


FIG. 37 b. — *Toxoplasmose congénitale mortelle avec lésions cérébrales : parasites libres et pseudokystes par multiplication intracellulaire.*

des éléments trophoblastiques. Soit la môle est simple et complètement éliminée, soit elle est adhérente et a colonisé le myomètre. Son élimination est alors partielle et une surveillance hormonale s'impose afin de détecter une récidive ou l'apparition d'un chorioépithéliome. Les môles s'avèrent être la conséquence de la fertilisation de l'ovule par un spermatozoïde, compliquée de l'élimination du noyau de l'ovule et aboutissant à la duplication des chromosomes fertilisants. Ceci a été démontré par les techniques de banding chromosomique, qui ont mis en évidence dans les cellules, un double jeu des chromosomes paternels à l'exclusion des maternels. Le chorioépithéliome est la complication carcinomateuse de la môle hydatiforme et correspond à une prolifération anarchique et invasive des deux populations cellulaires du trophoblaste (cytotrophoblaste et syncytiotrophoblaste). Cette prolifération érode les vaisseaux, crée des zones hémorragiques, envahit la paroi utérine et donne rapidement des métastases pulmonaires.

Malformations des annexes embryonnaires

Elles sont multiples et peuvent être divisées en placentaire, cordonnale et membranaire. Les malformations placentaires les plus fréquentes sont le placenta marginé (dont les membranes s'insèrent à distance des bords, laissant une couronne de placenta libre en périphérie), les angiomes et les kystes placentaires. Les anomalies du cordon sont l'existence d'une artère unique, de nœuds et de sténoses par défaut de la gelée de Wharton. Surtout une artère ombilicale unique peut révéler dans 25 p. 100 des cas, une anomalie fœtale, telle une atrésie de l'œsophage ou une imperforation anale. Les autres lésions du cordon ont un rôle pathogène discuté. La pathologie des membranes est essentiellement celle des cloisonnements anormaux de la cavité par des brides qui peuvent être la cause d'anomalies du développement ou même d'amputations de membres. On en rapprochera la pathologie de la quantité de liquide, hydramnios et oligoamnios qui révèlent souvent une pathologie fœtale sous-jacente.

Transfusions materno-fœtales et fœto-maternelles

Les transfusions materno-fœtales sont la cause de l'érythroblastose fœtale quand il existe une sensibilisation de la mère aux hématies de l'enfant (Rhésus). Il en résulte une sécrétion d'immunoglobulines maternelles qui traversent physiologiquement le placenta lors du 3^{e} trimestre de la gestation et créent chez le fœtus une anémie hémolytique. Le placenta est gros et il est le siège d'une érythroblastose (existence de foyers d'hématopoïèse extra-embryonnaire).

Les transfusions fœto-maternelles, pour leur part, sont invoquées essentiellement comme cause éventuelle de cas de chimérisme ou de réaction du type greffon contre l'hôte.

Pathologie infectieuse du placenta et du fœtus

Celle-ci peut être subdivisée en infections ascendantes ou par contiguité et en infections hématogènes.

– **Les infections ascendantes** surviennent généralement, au cours du dernier trimestre de la grossesse et sont, essentiellement, de cause bactérienne, (les autres agents pathogènes, mycoses et mycoplasmes sont plus rarement en cause).

L'infection gagne de proche en proche et va entraîner une réaction inflammatoire aiguë des membranes (chorio-amniotite), faite d'un afflux des polynucléaires maternels. Il s'y surajoute, secondairement, des polynucléaires fœtaux, qui ne sont identifiés que lors de leur passage à travers les parois vasculaires des vaisseaux fœtaux. Ces infections sont également favorisées par tous les décollements ou les fissurations des membranes. Le diagnostic périnatal doit être fait en urgence par mise en évidence cytologique des germes sur un grattage des membranes et par démonstration de l'afflux des polynucléaires sur des étalements faits à partir de prélèvements profonds des membranes. L'examen histopathologique ultérieur confirmera ces faits. Il montrera la chorio-amniotite et précisera si elle est déjà compliquée d'une funiculite (atteinte cordonnale). Cette dernière serait d'apparition tardive. Le streptocoque B est l'agent pathogène le plus fréquemment retrouvé.

– **Les infections hématogènes** : celles-ci comportent quatre types principaux d'agents : les virus, le tréponème pâle, les listeries et les toxoplasmes (les autres protozoaires : trypanosome, plasmodium et les parasites bilharzies sont plus rares).

Les virus peuvent traverser le placenta à différentes périodes de la gestation. Ils peuvent ainsi induire, soit des avortements, soit des malformations congénitales (dont 50 p. 100 surviennent durant le premier mois de la grossesse) ou même des maladies infectieuses aiguës, qui peuvent persister durant la période néonatale. Les lésions histopathologiques sont essentiellement des lésions de villite subaiguë, faite d'un infiltrat local mononucléé associé à des foyers de nécrose. Les agents, les plus souvent en cause, sont ceux de la rubéole, des inclusions cytomégaliques et de l'herpès. Tous les trois peuvent donner tous les types de lésions précitées, alors que d'autres virus peuvent donner une lésion ou un simple villite sans conséquence.

Le virus de la rubéole est mieux connu pour ses lésions permanentes par anomalies du développement : cataracte, surdité et cardiopathies congénitales (persistance du canal artériel ou sténose de la voie pulmonaire). La constitution de celle-ci dépend de la phase critique de l'embryogenèse à laquelle le virus intervient. Il agit sans laisser de foyer cicatriciel identifiable. Dans d'autres cas, les lésions seront aiguës transitoires périnatales, telles les manifestations hématologiques ou inflammatoires viscérales. Surtout, il peut apparaître des lésions tardives, par angéite ou par constitution de foyers séquellaires nécrotiques calcifiés, résultant d'une encéphalite virale méconnue.

Le virus des inclusions cytomégaliques donne plus souvent des microcéphalies et des retards de croissance. Le virus herpétique, pour sa part, peut être introduit de façon hématogène ou près du terme de façon ascendante par rupture des membranes. Les lésions sont principalement cérébrales. Cependant, dans les formes graves mortelles, il existe des foyers nodulaires nécrotiques non inflammatoires du foie et des surrénales.

Le tréponème pâle, agent de la syphilis peut proliférer initialement au niveau des membranes placentaires, mais n'atteindrait l'enfant que tardivement, lors du troisième trimestre de la gestation. Il donne des lésions de sclérose villositaire et d'obstruction vasculaire chronique du placenta. En l'absence de diagnostic et de traitement, l'atteinte du fœtus peut être mortelle et elle est reconnue à l'autopsie sur l'existence d'un foie ficelé atrophique et scléreux. La recherche de l'agent étiologique confirme alors le diagnostic.

Les listeries (listeria monocytogènes) sont des bactéries qui donnent fréquemment une villite multifocale suppurée. Elles sont mises en évidence, plus facilement, sur des frottis de membrane, après une incubation de 24 heures du placenta, dans un réfrigérateur, ce qui favorise leur prolifération. Elles peuvent entraîner des avortements ou une infection fœtale généralisée.

La toxoplasmose donne des lésions de villite aiguë ou subaiguë et l'agent étiologique (non kystique) est difficilement retrouvé au niveau des lésions. Par contre, l'étude des membranes placentaires, qui comportent des formes kystiques du parasite permet de porter le diagnostic en histopathologie. Il existe souvent des lésions rétiniennes et des calcifications cérébrales. Il peut s'y associer une atteinte hépatosplénique avec ictère (fig. 37 b).

Dans d'autres cas, il n'y a pas d'agent étiologique individualisé bien qu'il y ait des lésions de villite dont certaines prennent l'aspect de granulomes tuberculoïdes.

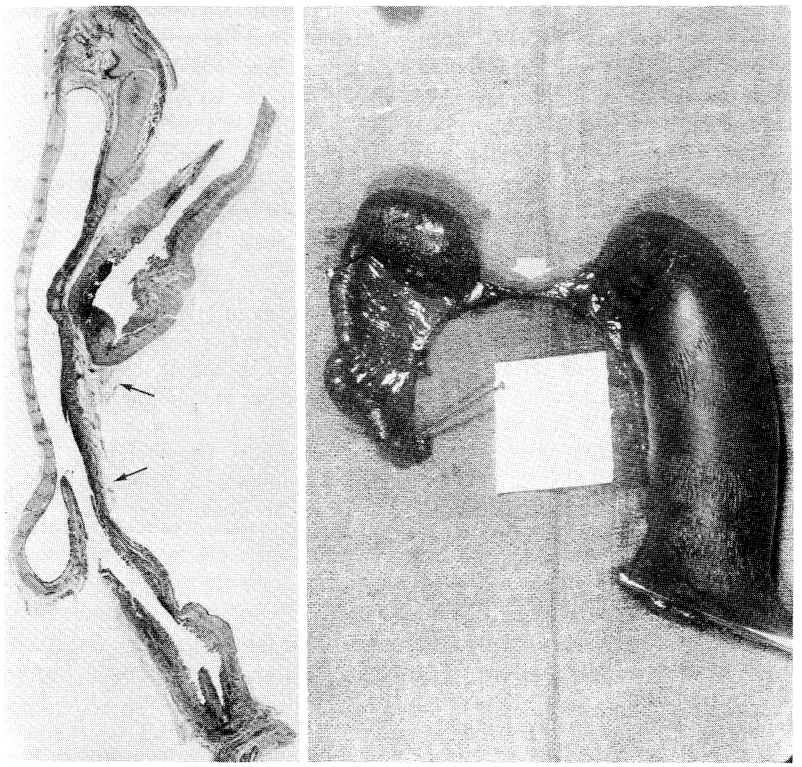
Anomalies de la morphogenèse

Rappel embryologique

Le développement humain passe par deux étapes *in utero* : l'embryogenèse et le développement du fœtus.

– **L'embryogenèse** couvre les huit premières semaines de la gestation et conduit d'une cellule unique à un embryon normalement constitué, selon un programme préétabli stéréotypé qui calque les différentes périodes présumées de l'ontogenèse.

Le développement comporte l'exécution séquentielle de différents programmes par les cellules. Celles-ci s'orientent tant dans le temps que dans l'espace et sont soumises à différents phénomènes. Les uns sont des phénomènes de prolifération auxquels succèdent des phases d'arrêt ou même



a) b)

FIG. 38 a. – *Atrésie œsophagienne coupée longitudinalement (autopsie). Il existe un cul de sac supérieur et une communication du segment inférieur avec la trachée.*

FIG. 38 b. – *Atrésie du grêle : pièce opératoire néonatale.*

de destruction focale aboutissant, par exemple, à la génèse cardiaque. Il y a toujours une hyperproduction cellulaire aboutissant à des phénomènes de destruction. Ces phénomènes focaux expliquent la formation des bourgeons et leur soudure ou les incurvations de tubes ou les disparitions secondaires de systèmes temporaires (exemple : veine cardinale gauche, canaux de Wolf et de Müller, etc.). Il s'y surajoute des phénomènes de migration cellulaire d'éléments mobiles dérivés de la crête neurale, qui vont coloniser les différents viscères. Certains organes, eux-mêmes, sont sujets à des migrations (gonades, intestin). Les mécanismes régulant ces étapes sont hypothétiques et seules quelques protéines originales dites embryonnaires sont individualisées

(hémoglobine fœtale, α fœtoprotéine, préalbumine). Les cellules subissent une différenciation et se spécialisent en différents tissus selon un programme préétabli. Par exemple, les hématies sont nucléées lors de cette période initiale. L'ensemble de ces phénomènes aboutit à mettre en place les ébauches embryonnaires des principaux viscères qui seront l'objet d'un développement ultérieur. Cette mise en place se fait de façon synchrone pour certains éléments : ébauche optique, ébauche cardiaque, et arcs branchiaux, ou ébauche respiratoire et ébauche rénale (apparition d'une homéostasie acidobasique autonome).

– **L'organogenèse** (période fœtale) fait suite à la précédente et correspond à la différenciation tissulaire plus poussée des ébauches embryonnaires associée à leur croissance et à la réalisation de leur fonction (maturation). Ce développement prédomine sur certains éléments tels que l'encéphale, la face et les organes des sens. La cavité cœlomique est divisée par le diaphragme en thorax et abdomen et le squelette apparaît. Les organes génitaux externes et la peau se différencient alors. Les besoins énergétiques augmentent et sont assurés par le placenta. La cavité de celui-ci comporte un milieu hydrique stérile composé par les sécrétions du fœtus. Il existe donc toute une succession de phases critiques lors du développement.

Principaux cadres pathologiques

– **Les malformations** sont des anomalies de forme d'un organe (ou d'une partie de celui-ci) ou d'une région du corps, résultant d'une anomalie intrinsèque du processus de développement (malformations primitives). Le facteur causal est présumé être présent dans l'ébauche dès sa mise en place. Il s'agit d'une anomalie focale correspondant à l'atteinte de l'action coordonnée des unités tissulaires de base donnant naissance à des structures anatomiques complexes, exemple : aplasie radiale du syndrome de Holt Oram (fig. 38).

– **Les dysruptions** sont des anomalies de forme d'un organe (ou d'une partie de celui-ci) ou d'une région du corps résultant soit d'une rupture d'équilibre par cause extérieure, soit d'une interférence, agissant sur le processus de développement normal (malformations secondaires) exemple : aplasie radiale par action de la thalidomide. Les causes en sont multiples : infectieuses, chimiques (tératogènes) et traumatiques.

Il est donc clair que le fait important est la période de l'embryogenèse à laquelle intervient le facteur nocif et qu'un même agent intervenant à plusieurs étapes pourra donner différentes anomalies du développement alors que plusieurs agents agissant à la même période entraîneront les mêmes lésions ; exemple : la rubéole donnera, soit une cataracte, soit une microcéphalie, soit une cardiopathie congénitale. Une même cardiopathie congénitale peut avoir des causes multiples.

– **Les déformations** sont des anomalies de forme ou de position d'une partie du corps dues à des forces mécaniques. Ces forces peuvent être de

nature intrinsèque, liée au fœtus (exemple : hypomotilité par lésion nerveuse) ou de nature extrinsèque (pression utérine anormale). La correction de la cause, si elle est possible prévient la malformation ; exemple : pied bot (equin varus) dû à un oligohydramnios ou à un méningomyélocèle ; exemple : arthrogrypose (ankylose articulaire) due à une maladie neurologique. Le processus peut persister durant la vie post-natale ; exemple : incurvations osseuses du rachitisme et des anomalies vertébrales (hémi-vertèbres, tassements).

– **Les dysplasies** sont des organisations anormales des cellules ou des tissus qui en dérivent (dyshistogenèse). Celles-ci peuvent être limitées à un seul organe ; exemple : rénal (petit rein avec des kystes du cartilage et des tubules primaires) ou être plus généralement multiviscérales, exemple : maladies du collagène (ostéogenesis imperfecta, syndrome de Marfan). Les hamartomes sont un mélange anormal des cellules normalement présentes dans l'organe où elle se développent, exemple : angiome. Les hétérotopies sont la présence d'un tissu mature dans un territoire anormal. Les hétérotopies vestigiales correspondent à la persistance partielle ou totale d'un organe transitoire de l'embryogenèse ; exemples : kystes branchiaux, kystes thyréoglosses. Les hétérotopies dysgénétiques correspondent à une anomalie de développement embryonnaire, exemple : pancréas accessoire dans la paroi gastrique ou dans un diverticule de Meckel. La maladie de Hirschsprung ou aganglionnose digestive est à rattacher à ce groupe et correspond à un défaut de développement de l'innervation intestinale distale.

– **Anomalies quantitatives** :

L'hypoplasie est le développement insuffisant d'un organe que ce soit par son volume ou par le nombre des éléments cellulaires le constituant, exemples : hypoplasie rénale, hypoplasie pulmonaire.

L'hyperplasie est le développement exagéré d'un organe, que ce soit par son volume ou par le nombre des éléments cellulaires qui le composent, exemple : hyperplasie rénale compensatrice des malformations rénales unilatérales.

Les termes d'hypertrophie et d'hypotrophie correspondent aux variations de taille des éléments, qu'ils soient cellulaires, tissulaires ou un organe. L'atrophie est une lésion toujours acquise et correspond à la réduction de taille d'un tissu ou d'un organe par diminution, soit du nombre, soit de la taille des cellules, exemple : atrophie musculaire.

– **Absence d'un organe** :

L'agénésie correspond à l'absence d'un viscère ou d'un organe, sans qu'il y ait d'ébauche embryonnaire résiduelle individualisable. Seules les atteintes unilatérales d'organes paires sont viables, exemple : agénésie d'un poumon, d'un rein.

L'aplasie est l'absence macroscopique d'un viscère ou d'un organe avec persistance de son ébauche embryonnaire, qui ne s'est pas développée, exemple : aplasie pulmonaire comportant une petite artère et un moignon hilaire.

L'ectopie correspond au défaut de migration d'un organe au cours de l'embryogenèse, exemples : ectopie thyroïdienne linguale, ectopie testiculaire. L'atrésie est un défaut de développement de la lumière d'un organe creux (fig. 38).

Associations pathologiques

– **Les anomalies multiples unimodales** sont présumées dérivées d'un seul mécanisme au sein d'un territoire. Par exemple, une lésion du mésoderme préchordal peut donner des lésions allant du simple colobome de l'iris à des associations à la cyclopie ou aux fentes labiales et palatines.

– **Les séquences** répondent à des anomalies multiples dérivant d'une altération initiatrice (qu'il s'agisse d'une malformation, d'une dysruption ou d'un facteur mécanique). La lésion initiale entraîne une cascade de phénomènes secondaires, lors de la morphogenèse ultérieure, exemple : une myéloméningocèle peut entraîner une paralysie des membres inférieurs aboutissant à une atrophie musculaire et à un pied bot. Elle peut se compliquer d'infection urinaire avec insuffisance rénale et de constipation avec dilatation intestinale. Cette notion de séquence repose, en fait, sur un concept pathogénique. Par exemple, l'arthrogrypose (ankylose articulaire) résulte de la limitation intra-utérine des mouvements fœtaux. La cause de cette réduction est variable et va de la myopathie à la neuropathie périphérique, à une maladie du système nerveux central, à une réduction du liquide amniotique ou à l'existence d'une masse utérine.

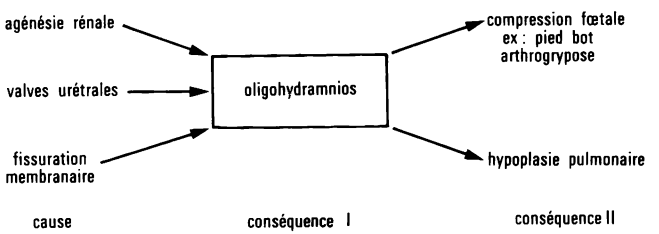


FIG. 39. – *Illustration schématique d'une séquence de Potter.*

La séquence imaginée par Potter est encore plus complexe et comprend un fait pathogénique unique central, qui est l'oligohydramnios. Celui-ci peut être dû à une agénésie rénale, à une obstruction urétrale ou à une perte chronique de liquide amniotique par une fissuration. Les conséquences en sont multiples, qu'il s'agisse, soit d'une compression du fœtus entraînant une altération du faciès, des malpositions des mains et des pieds, une présentation du siège, soit d'une hypoplasie pulmonaire, aboutissant à l'insuffisance respiratoire et à la mort (fig. 39).

– **Les syndromes** sont des anomalies multiples, présumées liées pathogénétiquement, mais ne correspondent, ni à une séquence, ni à des anomalies multiples unimodales. Ils sont à distinguer des associations fortuites. Les exemples sont le mongolisme et le syndrome de Marfan.

– **Les associations** correspondent à la survenue concomitante d'anomalies avec une fréquence non fortuite et sont un cadre d'attente. Quand les règles sous-jacentes sont individualisées, elles sont démembrées. Par exemple, un petit pouce, dès la naissance, doit faire rechercher, soit une atrésie de l'œsophage, soit une imperforation anale, soit une anomalie rénale.

Connaissance des causes

Elle aboutit au conseil génétique.

– **Les syndromes malformatifs** ont généralement comme cause une anomalie chromosomique ou une maladie héréditaire.

– **Les déformations** sont de bon pronostic et leur récidive ne dépend que de la cause locale.

– **Les dysruptions** sont sporadiques et de causes multiples. Elles peuvent être liées à un accident vasculaire (exemple : atrésies intestinales) ou à l'action des radiations, ou à des infections virales (rubéole) ou toxoplasmiques. Il faut y ajouter les médicaments tératogènes (exemple : thalidomide).

– **Les dysplasies** se distinguent en métaboliques et non métaboliques. Les dysplasies métaboliques sont les mucopolysaccharidoses, le syndrome de Zellweger et la myosite ossifiante progressive. Les dysplasies non métaboliques sont multiples et vont des éléments simples localisés (exemples : angiome, naevus pigmentaire pilaire), à des syndromes systémiques (exemples : angiomatoses, encéphalotrijeminée, neuro-fibromatose de Recklinghausen, dysplasies squelettiques) à des lésions complexes multitissulaires (exemple : sclérose tubéreuse de Bourneville). On y rattache des états prétumoraux : polypose colique familiale ou des tumeurs (carcinomes vaginaux de l'enfant) induites par la prise d'œstrogènes (diéthyl-stilbestrol) au cours de la grossesse.

Pathologie de l'adaptation à la vie aérienne

Physiologiquement, le fœtus in utero vit en milieu hydrique et va devoir développer lors de son passage à la vie aérienne quatre grandes fonctions : respiratoire, circulatoire, nutritionnelle et de défense anti-infectieuse, qui étaient alors soit assumées par les annexes embryonnaires, soit incomplètement développées. La fonction respiratoire initialement assurée par le placenta devra être remplaçée par les poumons. Ceux-ci sont déjà développés et sécrètent un liquide « alvéolaire » qui est rejeté dans le liquide amniotique.

Lors de l'adaptation à la vie aérienne, ce liquide est éliminé pour un tiers vers l'extérieur, pour un tiers par résorption capillaire et pour un tiers par un mécanisme inconnu. Les mouvements respiratoires ont apparu *in utero* avant la naissance. La fonction circulatoire comporte, initialement, un oxygénateur extra-fœtal : le placenta, et la circulation pulmonaire est minime car les artères pulmonaires sont contractées et dévient le sang de l'artère pulmonaire vers l'aorte par le canal artériel.

Lors de la naissance, les résistances artérielles pulmonaires baissent brutalement, alors que le canal artériel se contracte et les deux circulations droite et gauche, deviennent indépendantes. La fonction de nutrition assumée par le placenta doit être remplaçée par l'alimentation orale et nécessite un parfait fonctionnement du tube digestif et de ses annexes. La fonction de défense bénéficiera pendant les trois premiers mois de la persistance des anticorps maternels qui permettra l'apparition progressive des défenses naturelles de l'individu en réponse aux stimuli du milieu extérieur, dont les principaux arrivent par la voie alimentaire. Ces mécanismes seront d'autant plus perturbés que l'enfant sera prématuré (moins de 2 kg 5 de poids de naissance) ou qu'il y surajoutera des traumatismes obstétricaux.

Adaptation respiratoire

Elle peut être perturbée dès avant la naissance quand il y a une souffrance fœtale *in utero*. Celle-ci engendre des mouvements respiratoires, anormalement amples, aboutissant à l'inhalation du liquide amniotique, qui donnera une pneumopathie grave. Celle-ci est reconnue à l'autopsie sur la présence de squames de kératine inhalées dans les alvéoles. Dès la naissance, il faudra éliminer les malformations principales : atrésie des choanes, atrésie de l'œsophage et hernie diaphragmatique (plus souvent gauche), qui sont des urgences chirurgicales, parfois mortelles. Ultérieurement, une opacité passagère, mais régressive des champs pulmonaires, avec bronchogramme aérien correspondra à un retard de résorption du liquide alvéolaire. Mais chez les prématurés, il peut survenir une détresse respiratoire néonatale par anomalie de maturation pulmonaire et déficit de production du surfactant (lipoprotéine tensio-active). Cette maladie des membranes hyalines est heureusement devenue rarement mortelle, grâce aux progrès de la réanimation. Elle correspond à une dilatation bronchiolaire, associée à un coagulum pariétal hyalin, dessinant la paroi des bronchioles, ce qui a fait méconnaître le parenchyme pulmonaire distal collabé. Cette maladie tire son nom de cette erreur d'interprétation initiale. Les hémorragies pulmonaires massives sont rares et demeurent inexpliquées. Les emphysèmes lobaires géants malformatifs (malformation kystique adénomatoïde) ou par mécanisme de clapet (anomalie des pièces cartilagineuses bronchiques) sont plus rares (fig. 40 a et b).

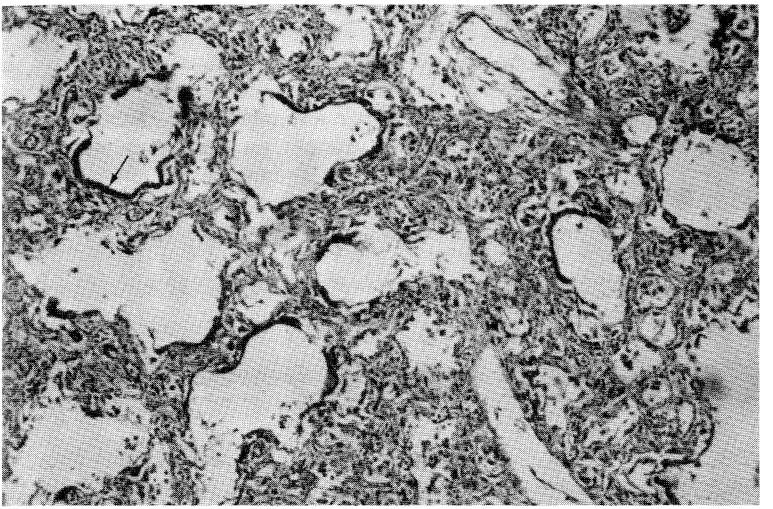


FIG. 40 a. – *Maladie des membranes hyalines avec collapsus du parenchyme pulmonaire distal (forme mortelle).*

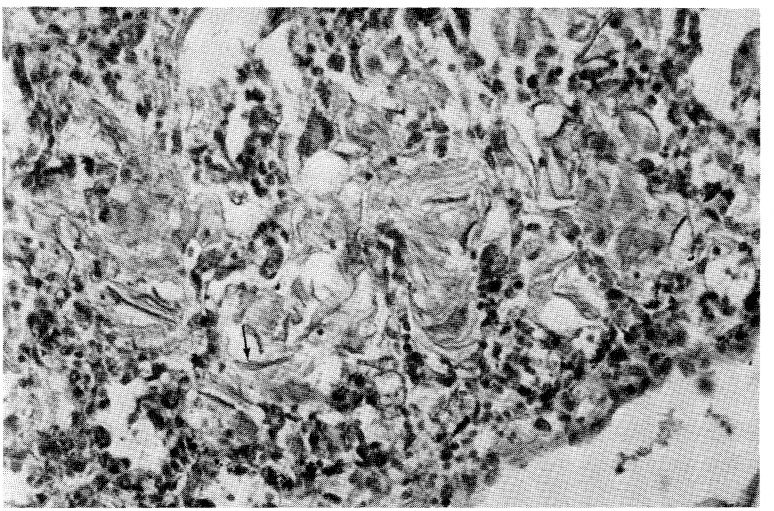


FIG. 40 b. – *Inhalation de liquide amniotique (présence de squames malpighiennes dans les alvéoles) mortelle, conséquence d'une souffrance fœtale in utero.*

Adaptation circulatoire

C'est également fondamental. *Normalement*, les résistances artérielles pulmonaires diminuent brutalement lors de la naissance, alors que le canal artériel se contracte. Cependant, toute hypoxie majeure entraînera un retour à la circulation fœtale, car les phénomènes vasomoteurs sont réversibles et il est difficile de leur trouver un support morphologique post-mortem. Beaucoup plus rarement les résistances pulmonaires resteront élevées, aboutissant à la constitution d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive.

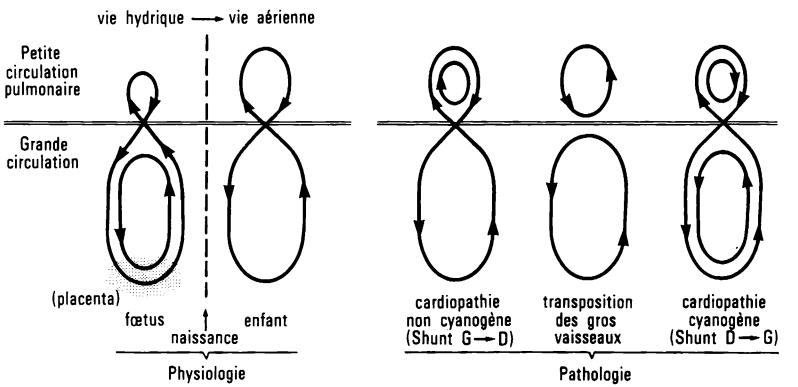


FIG. 41. — *Adaptation hémodynamique de la naissance et principales variantes pathologiques.*

Les cardiopathies congénitales sont un autre obstacle au développement de la fonction circulatoire. Certaines sont dites *non cyanogènes* car elles respectent la circulation fonctionnelle du sang par les poumons où il s'oxygène. On peut les subdiviser en obstacles mécaniques et en shunts gauche-droit. Certains obstacles sont chirurgicaux (exemples : coarctation aortique, sténose orificielle), d'autres sont irrémédiables et léthaux (exemples : hypoplasie du cœur gauche, qui ne peut supporter la séparation des deux circulations : petite ou droite – pulmonaire – et grande ou gauche – périphérique –). Les shunts gauche droit par des communications anormales ne font qu'augmenter le débit cardiaque (exemple : communication inter-ventriculaire, persistance du canal artériel). Les cardiopathies *cyanogènes*, pour leur part, correspondent à des shunts droit gauche et à un système de sang mêlé (veineux et artériel). La survie et le développement du sujet dépendent du volume de la fraction de sang, assurant le circuit physiologique petite circulation, puis grande circulation (exemples : tétralogie de Fallot, ventricule droit à double issue, ventricule unique) les autres fractions du sang ne tournant que dans la grande ou la petite circulation. Là encore, seule la chirurgie réparatrice faite le plus tôt possible assurera un meilleur développement. Un cas à

part est celui de l'indépendance totale des deux circuits droit et gauche, qui est réalisé par la transposition des gros vaisseaux. C'est une urgence néonatale cathétérisme, afin de créer un shunt droit-gauche qui permette la survie (par perforation du septum inter-auriculaire). Une des complications pulmonaires des cardiopathies congénitales est l'apparition des lésions d'hypertension artérielle pulmonaire, qui peuvent être fixées dès l'âge de deux ans. Les causes de ces cardiopathies congénitales sont dans 8 pour cent des cas génétiques et dans 2 pour cent des cas liées à des facteurs d'environnement. Les 90 p. 100 restants sont de causes multifactorielles. Le risque est plus élevé dans une famille, s'il s'agit d'une cardiopathie fréquente et il est multiplié par trois, si deux personnes apparentées au premier degré sont atteintes (fig. 41).

Adaptation alimentaire

Elle requiert un parfait fonctionnement du tube digestif. Il faudra éliminer d'emblée toutes *les interruptions* digestives : atrésie de l'œsophage, atrésie duodénale, atrésie du grêle (cicatrisation d'une interruption vasculaire mésentérique *in utero*), imperforation anale. Les autres pathologies sont plus fonctionnelles.

L'entérocolite aiguë ulcéronécrotique (ou entéropathie vasculaire du nouveau-né) survient électivement chez le prématuré à l'occasion d'un choc. Il y a alors une redistribution vasculaire pour protéger le cerveau et le rein, qui spolie l'intestin et aboutit à des lésions ulcératives ou nécrotiques, qui peuvent être perforées. Cette phase aiguë est surmontée grâce aux techniques de réanimation et il apparaît secondairement des séquelles focales cicatricielles sténotiques, qui nécessitent une intervention chirurgicale.

Les *retards du transit intestinal*, détectés sur le retard d'élimination du méconium doivent faire rechercher notamment une maladie de Hirschsprung. Celle-ci correspond à un défaut d'innervation plus ou moins étendu de la partie terminale de l'intestin, par absence des cellules ganglionnaires du plexus myentérique. Il en résulte une dilatation intestinale en amont du segment adynamique. Le diagnostic est porté sur l'absence du réflexe recto-anal inhibiteur et sur la biopsie rectale. Soit celle-ci est transmurale, mettant en évidence le plexus myentérique, soit l'on se contente d'une biopsie muqueuse superficielle dans laquelle il existe une hyperplasie de fibres cholinergiques, satellite de l'absence des cellules ganglionnaires du plexus myentérique. Les ileus méconiaux purs pour leur part, font rechercher une mucoviscidose. Il s'agit d'une maladie générale à transmission autosomique à pénétrance variable, dont seules les formes graves ont une révélation néonatale. Le test à la sueur met en évidence une hypersécrétion salée des glandes sudorales. Sur les pièces opératoires digestives il existe, en plus de l'iléus méconial, une hypersécrétion muqueuse intestinale (mucose). Dans les cas mortels, il y a une dilatation kystique des canaux et des acini pancréati-

ques qui contiennent un dépôt éosinophile (synonyme : fibrose kystique du pancréas). Les manifestations tardives sont essentiellement bronchorespiratoires et seuls les hommes atteints d'une forme prédominante sont stériles, alors que les femmes ont une fertilité normale. La cause exacte de cette maladie demeure une énigme.

Les *diarrhées* congénitales sont exceptionnelles, graves et de cause inconnue. Les diarrhées par intolérance digestive (gluten, lait de vache) ou par enzymopathie de la bordure en brosse (fructose) n'apparaissent qu'après un intervalle libre de quelques mois après la naissance.

Adaptation des défenses anti-infectieuses

C'est un processus lent ou l'enfant bénéficie initialement des anticorps maternels. Quelques infections aiguës peuvent cependant survenir au cours de cette période, notamment, chez les prématurés ou quand il y a eu une rupture prématurée des membranes. Les staphylocoques, escherichia coli et les streptocoques prédominent. Le staphylocoque donne notamment des lésions pulmonaires bulleuses suppurées particulières à cet âge. Il faut y ajouter les septicémies, les méningites aiguës suppurées, les pneumonies, les infections urinaires et digestives. Dans le cas des déficits immunitaires, les infections surviennent généralement de façon répétée, après un intervalle libre de trois mois après la naissance, qui correspond à la persistance des défenses d'origine maternelle.

Autres lésions périnatales

Ce sont les traumatismes obstétricaux et les hémorragies méningées, qui peuvent être mortelles ou la cause de séquelles majeures pour toute une vie. Les inondations ventriculaires sont toujours graves et toutes les anoxies prolongées entraînent un saignement au niveau des plexus choroïdes des carrefours occipitaux, des cavités ventriculaires. Le scanner permet d'éviter l'acharnement thérapeutique dans ces cas.

Mort subite du nouveau-né

Un cadre particulier est celui de la *mort subite du nouveau-né*. L'autopsie permet d'éliminer une fausse route alimentaire (lait) et ne retrouve pas de cause. Le cadre est l'objet de recherches multiples et reste à démembrer. Certains cas pourraient être dus à une hyperpyrexie brutale.

Pathologie métabolique générale

Celle-ci concerne tant les maladies métaboliques héréditaires (à transmission autosomale récessive le plus souvent), que les maladies métaboliques moins bien définies, qui se développent ultérieurement. Elles peuvent être divisées en maladies du métabolisme intermédiaire, maladies de surcharge (par stockage intracellulaire), maladies métaboliques diverses et pathologie associée aux hormones et à leurs récepteurs.

Maladies du métabolisme intermédiaire

Elles sont rares, bien que multiples et complexes. Les acidoses métaboliques sont liées, soit à une maladie touchant le métabolisme des acides aminés, soit à une atteinte du cycle de Krebs. La traduction morphologique est quasiment nulle dans la plupart des cas. De même, les maladies du cycle de l'uréogenèse entraînent une hyper-ammoniémie toxique sans grandes lésions morphologiques. A l'inverse les déficits en carnitine (molécule fournissant l'énergie des muscles striés) induisent des manifestations musculaires cardiaques et périphériques. La biopsie musculaire montre alors une myopathie lipidique évocatrice du diagnostic. Par contre, certains cadres lésionnels comme le syndrome de Reye restent encore incomplètement élucidés et font évoquer un défaut d'adaptation enzymatique à des conditions aiguës. Ce syndrome survient, en général, au décours d'une infection virale aiguë et entraîne une stéatose hépatique aiguë associée à des manifestations cérébrales. Il a été découvert que dans ce syndrome, les mitochondries étaient fréquemment le siège de dépôts calciques. Enfin, le lien existant entre une enzymopathie donnée et les manifestations cliniques et pathologiques observées reste basé sur l'empirisme de la corrélation anatomoclinique ; exemple : la tyrosinose donne une cirrhose hépatique qui évolue régulièrement vers une dégénérescence maligne (hépatome).

Maladies de surcharge

Elles correspondent à l'accumulation intracellulaire d'une substance non métabolisable ou non excrétable que celle-ci soit d'origine exogène ou endogène.

Surcharges de cause exogène

Ce sont des modèles quasi expérimentaux du processus qu'elles soient iatrogènes ou alimentaires. La surcharge en polyvinylpyrrolidone (PVP ;

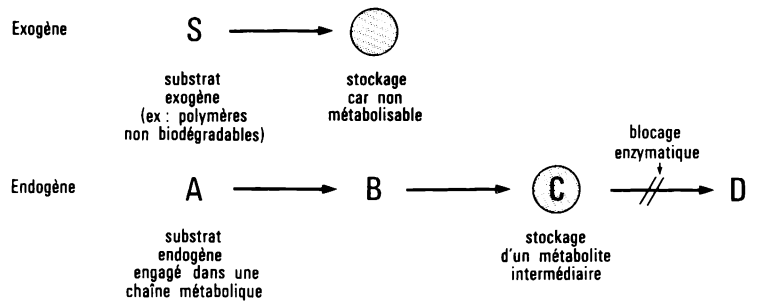


FIG. 42. – *Représentation schématique des différents types de surcharges (exogènes et endogènes).*

substitut sanguin artificiel) survient essentiellement dans les cellules mononucléées phagocytaires au décours de l'injection du produit. Il en est de même des silicones qui sont utilisées, soit sous forme liquide (chirurgie esthétique), soit sous forme polymérisée (prothèses, tubulures...). Ces deux produits non biodégradables sont stockés dans l'organisme. L'hémosidérose, pour sa part, est une surcharge ferrique de l'organisme due à un apport excessif dépassant les possibilités physiologiques d'excrétion. Elle peut succéder à des transfusions itératives ou être associée à une hémoglobinopathie (exemple : thalassémie). Plus rarement, l'apport de fer est alimentaire, associé à l'alcool (vin en Europe, alcool préparé dans des récipients de fer en Afrique). Le stockage cellulaire du fer se fait dans le foie et le pancréas et peut évoluer vers la fibrose ou être associé à une cirrhose alcoolique (fig. 42).

Surcharges endogènes

Ce sont les plus nombreuses et elles correspondent toutes à des maladies métaboliques héréditaires d'évolution progressive dont la symptomatologie clinique n'apparaît qu'à partir d'un certain seuil. Elles peuvent concerner les métaux, le glycogène, les mucopolysaccharides et/ou les sphingolipides (fig. 42).

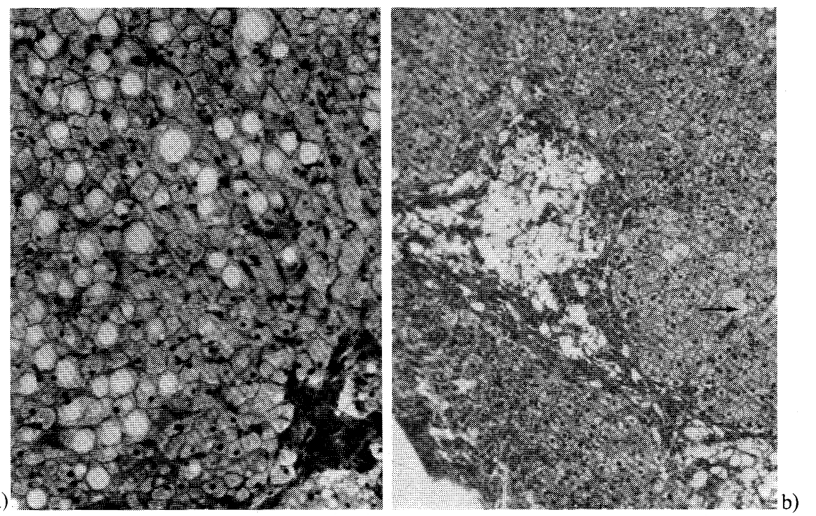
– **Les surcharges en métaux** (fer et cuivre) sont à révélation tardive.

L'hémochromatose primitive idiopathique est une maladie autosomique récessive liée au groupe tissulaire HL $A\text{-}A_3$, au cours de laquelle l'absorption intestinale du fer est augmentée. Il en résulte un stockage progressif pluritissulaire à prédominance hépatique, pancréatique, et myocardique, qui va aboutir à des manifestations cliniques : le diabète bronzé qui évolue vers l'insuffisance cardiaque mortelle.

La maladie de Wilson (dégénérescence hépatolenticulaire) est plus rare et à transmission autosomique récessive. Elle associe un déficit en céruloplasmine

avec un stockage hépatique du cuivre par défaut d'élimination biliaire évoluant vers la cirrhose. Le cuivre peut, également, se déposer dans la cornée (anneau vert de Kayser-Fleischer) et le système nerveux central.

– **Les glycogénoses** sont un groupe de maladies au cours desquelles il y a un stockage de glycogène dans les hépatocytes en réponse à un déficit enzymatique. Ce cadre a été démembré en de multiples entités, répondant chacune à un déficit enzymatique donné. Leur transmission est autosomique récessive (sauf la glycogénose type IX^b qui est liée au chromosome X). Dans tous les



a) b)

FIG. 43 a. – *Biopsie hépatique d'une glycogénose de type I (aspect pseudovégétal dû à la surcharge glycogénique et stéatose).*

FIG. 43 b. – *Biopsie hépatique d'une maladie de surcharge (Niemann-Pick) révélant des cellules de Küpffer et des macrophages portaux à cytoplasme spumeux.*

cas, il existe un intervalle libre entre la naissance et la découverte de la maladie. L'anatomie pathologique a aidé à individualiser ce cadre et son rôle est devenu secondaire, quand il existe un déficit enzymatique connu et dosable (tableau I). La biopsie hépatique reste indiquée dans un petit nombre de cas. Si elle est faite chirurgicalement, il faut toujours faire un prélèvement musculaire : si elle est faite à l'aiguille, il faudra prélever deux carottes, car il faut trois types de prélèvements. L'un est fixé, pour la morphologie, l'autre est congelé pour l'histochimie, l'histo-enzymologie et le dernier est congelé pour les dosages biochimiques. Trois grands cadres lésionnels peuvent être rete-

nus : soit, il existe une surcharge glycogénique hépatocytaire associée à une stéatose et le premier diagnostic à évoquer est une glycogénose de type I, soit les hépatocytes ont un aspect pseudovégétal et il faut penser à une glycogénose de type III, soit il y a une cirrhose hépatique déjà constituée et il faut évoquer une glycogénose de type IV. Ces diagnostics sont basés sur des arguments de fréquence et doivent s'intégrer dans un cadre anatomoclinique et biochimique cohérent. Il existe encore un certain nombre d'entités en cours de démembrement dans les services spécialisés (fig. 43 a).

TABLEAU I
Lésions hépatiques des glycogénoses usuelles

Type	*Enzyme déficient*	*Signes*	*Biopsie hépatique*
I	A Glucose 6 phosphatase B ?	Hépatomégalie Hypoglycémie Acidose	Stéatose hépatique Glycogène normal
II	1, 4 glucosidase	Cardiomégalie Hépatosplénomégalie	Glycogène hépatocytaire et Kupfferien augmenté
III	Enzyme débranchant	Hépatomégalie Hypoglycémie	Glycogène très augmenté Fibrose portale pas de stéatose
IV	Enzyme branchant	Hépatomégalie Ictère	Glycogène non digestible Cirrhose - Cholestase
V	Phosphorylase Kinase	Hépatomégalie	Glycogène très augmenté Stéatose discrète Pas de fibrose

– **Les mucopolysaccharidoses** sont des maladies lysosomiales de la dégradation des mucopolysaccharides aboutissant à leur stockage intracellulaire et interstitiel. Elles sont à transmission autosomique récessive (sauf la maladie de Hunter, qui est liée au sexe). Elles donnent essentiellement des manifestations squelettiques (nanisme dysharmonieux) associées à un retard mental et à des opacités cornéennes. La culture des fibroblastes a permis, initialement, de séparer ces maladies du fait que des cellules ayant un déficit enzymatique différent sont capables de se « complémenter » quand elles sont mises dans la même culture. Actuellement, les déficits enzymatiques en cause sont individualisés et il existe une possibilité de dépistage anténatal de la maladie par amniocentèse et culture de cellules. Les méthodes de dosage biochimique des mucopolysaccharides se font dans les urines et les larmes. La place des techniques morphologiques est devenue très réduite et comporte la recherche de granulations métachromatiques (mucopolysaccharides acides) dans les polynucléaires et les lymphocytes ou la mise en évidence de cellules vacuolisées sur les biopsies conjonctivales.

Les mucolipidoses sont un groupe de maladies métaboliques associant une double surcharge mucopolysaccharidique et lipidique. Les oligosaccharidoses sont exceptionnelles et les oligosaccharides stockées sont très solubles.

– **Les gangliosidoses** : ce sont toutes des maladies métaboliques à transmission autosomique récessive (sauf la maladie de Fabry qui est liée au sexe). Elles concernent toutes les substituants des chaînes glucidiques des différents sphingolipides. L'apparition des symptômes cliniques est souvent tardive après un intervalle libre et, si, initialement, l'anatomie pathologique a joué un rôle dans l'identification de ces pathologies et dans le bilan d'extension des lésions, celui-ci est devenu très réduit depuis l'identification des déficits enzymatiques en cause, qui permettent un diagnostic par dosage. Ces maladies comportent en général des manifestations nerveuses prédominantes auxquelles peuvent s'associer, soit une hépatosplénomégalie, soit une tache rouge cerise rétinienne. Le dépistage anténatal de ces maladies chez les sujets à risque a été développé par ponction amniotique et culture cellulaire. Les lésions histopathologiques sont connues et consistent en inclusions lysosomiales particulières à chaque affection. Les indications de biopsies sont devenues rares. Quelques biopsies de foie sont faites au cours des maladies de Gaucher et de Niemann-Pick. Dans les deux cas, il y a une surcharge lipidique des cellules de Kupffer. Cette surcharge est pure dans la maladie de Gaucher et correspond en ultrastructure à des inclusions tubulaires. Dans la maladie de Niemann-Pick, la surcharge est complexe, lipidique et cholestérolique et il existe de multiples inclusions lysosomiales pseudomyéliniques. Des biopsies précoces ont permis, au point de vue conceptuel, de montrer que ces maladies métaboliques n'avaient une émergence clinique qu'après une longue évolution silencieuse. L'anatomie pathologique garde une place importante dans les cadres pathologiques non encore démembrés. C'est le cas des *céroïdes lipofuscinoses*, qui se traduisent par des idioties amaurotiques avec surcharge en lipofuscines des cellules ganglionnaires. Aucun déficit enzymatique n'est encore individualisé. Plutôt que d'avoir recours à des biopsies cérébrales, le diagnostic peut être confirmé et orienté par des biopsies de muqueuse rectale ou de peau. Ces biopsies, indiquées initialement sur le fait qu'elles concernaient des éléments nerveux périphériques, ont révélé que ces maladies étaient plus diffuses et touchaient aussi les cellules endothéliales et les fibroblastes, la microscopie électronique y mettant en évidence des inclusions lysosomiales de surcharge, soit granuleuses, soit curvilinéaires, soit en empreinte digitale (fig. 43 b).

Maladies métaboliques générales

Elles recouvrent le diabète, les maladies héréditaires des protéines, les hyperlipémies, la pathologie des bases puriques et les pathologies des petites molécules (cristaux organiques, vitamines et pigments).

Diabète sucré

C'est une maladie familiale très fréquente à transmission génétique hétérogène complexe et il est divisé en diabète juvénile insulinoprive insulinodépendant et en diabète de la maturité à insuline plasmatique normale avec un déficit fonctionnel relatif de celle-ci et la possibilité de développer une insulinorésistance tissulaire. Les principales complications de l'affection sont vasculaires (artériosclérose), rétiniennes, rénales (artériolosclérose et glomérulosclérose), nerveuses (neuropathies périphériques). Le mécanisme intime de ces lésions est complexe et mal compris. Il en est de même de la plus grande fréquence avec laquelle ces sujets développent des lésions athéromateuses. La microangiopathie diabétique a été l'objet de quelques progrès ces dernières années. Les microanévrysmes spontanés visibles au fond d'œil ont été retrouvés dans le myocarde et dans les glomérules rénaux. Il a été souligné que les cellules les plus sensibles à l'hyperglycémie étaient celles qui ne nécessitaient pas l'insuline pour laisser pénétrer le glucose : œil, nerfs et vaisseaux. Celles-ci développeraient alors une voie métabolique par le sorbitol qui pourrait être toxique. Surtout, l'attention a été attirée par l'épaississement remarquable et accéléré de toutes les lames basales de l'organisme (capillaires et épithéliales). Cependant, il n'y a pas d'anomalie du type de collagène. Cet épaississement aboutit à l'extrême dans le glomérule rénal, au décours d'une longue évolution à la glomérulosclérose nodulaire de Kimmelstiel Wilson. La microangiopathie peut être explorée par la biopsie cutanée. Les lésions pancréatiques du diabète juvénile sont initialement une infiltration lymphocytaire des îlots de Langerhans, associée à des auto-anticorps circulants dirigés contre ces îlots. Une cause virale déclenchante est soupçonnée. Par contre, dans le diabète de la maturité non insulinodépendant, les lésions sont plus discrètes (atrophie insulaire) ou comportent un dépôt amyloïde des îlots de Langerhans. Les causes du vieillissement vasculaire accéléré des diabétiques sont mal connues, mais sont liées à une évolution prolongée (supérieure à 10 ans) d'un diabète mal équilibré. La plus grande sensibilité aux infections de ces patients est rattachée généralement à l'hyperglycémie (milieu de culture favorable aux bactéries).

Maladies métaboliques des protéines

Celles-ci peuvent être divisées en protéines solubles et protéines de structure. Dans la plupart des cas, seule l'anomalie protéique est mise en évidence et le mécanisme métabolique et génétique sous-jacent n'est pas identifié.

L'atteinte des *protéines solubles* peut aller de leur absence totale, à la présence d'un précurseur inactif ou d'une molécule achevée mais anormale. Généralement, il n'y a pas de traduction morphologique sauf dans de très rares cas. Par exemple, le déficit en β lipoprotéine ne comporte pas de précurseur circulant et entraîne un stockage lipidique au niveau des entérocytes avec

impossibilité de fabriquer des chylomicrons. L'absence de dyneine au niveau des cils et flagelles rend ceux-ci immobiles et entraîne un situs inversus avec bronchite chronique, associé à une stérilité des sujets mâles. Le déficit en α_1 antitrypsine correspond à un anti-enzyme imparfait qui va s'accompagner d'une cirrhose hépatique et de lésions d'emphysème pulmonaire. L'hémoglobine S (drépanocytose) entraîne la falciformation des hématies en anaérobiose mais permet une meilleure résistance au paludisme.

L'atteinte des *protéines de structure* recouvre de nombreux syndromes anatomocliniques dont les cadres ont été démembrés en sous-groupes, selon le mode d'hérédité et l'anomalie biochimique observée. Les maladies du tissu collagène sont les syndromes d'Ehlers Danlos (VII types) qui associent une fragilité cutanée, à une hyperextensibilité cutanée et articulaire. Le syndrome de Cutis laxa comporte une hyperextensibilité cutanée non élastique sans fragilité, ni cicatrisation anormale. L'ostéogenèse imparfaite (IV types) est caractérisée par des fractures spontanées *in utero*, à la naissance ou ultérieurement, des sclérotiques bleues et une surdité tardive par ostosclérose. Le syndrome de Marfan est composé de l'association d'une arachnodactylie avec une ectopie cristallinienne et des anévrysmes disséquants de l'aorte. Les maladies du tissu élastique sont moins bien connues et comprennent, essentiellement, le pseudoxanthome élastique qui associe des lésions papuleuses cutanées, des rides trop marquées, des ruptures vasculaires et des stries angioïdes au fond d'œil.

Maladies métaboliques des lipides

Les syndromes hyperlipémiques sont divisés en six catégories selon le taux de lipoprotéine. Ils n'ont pas de corrélation anatomique spécifique, sauf dans de rares cas. Les xanthomes sont des tumeurs bénignes constituées par l'accumulation locale d'histiocytes spumeux (surchargés en lipides) et sont souvent associés aux hyperlipémies familiales (il ne faut pas les confondre avec les lipomes : accumulation d'adipocytes). Dans des cas exceptionnels, il y a une surcharge diffuse du système des cellules mononucléées phagocytaires (maladie de Tangier donnant des amygdales oranges) ou des cellules épithéliales (maladie de Wolman du nourrisson).

Maladies métaboliques liées aux vitamines et aux oligoéléments

Tous deux correspondent, en fait, aux coenzymes usuels. Les principaux déficits vitaminiques à envisager sont ceux des vitamines A, B, C et D. Le déficit en vitamine A entraîne une cécité nocturne, par altération des pigments photorécepteurs. Il s'y associe une métaplasie réversible des épithéliums cylindriques et malpighiens muqueux, qui deviennent malpighiens kératinisés. L'atteinte cornéenne aboutit à la xérophtalmie. L'excès de vitamine A est

également toxique et est toujours iatrogène. Il entraîne des signes d'hypertension intracrânienne et une desquamation cutanée exagérée. La vitamine B_1 est liée historiquement au béri-béri, qui peut, soit se traduire par une simple polynévrite (forme sèche), soit par une insuffisance cardiaque (forme humide). De telles carences se rencontrent surtout chez les alcooliques : cardiomyopathies à la bière et polynévrites. Il faut y ajouter des manifestations démentielles, syndrome de Korsakoff et syndrome de Wernicke, qui correspondent à une atrophie des corps mamillaires cérébraux. Les carences en vitamine B_{12} et en acide folique donnent des anémies mégaloblastiques et macrocytaires. La vitamine C est classiquement liée au scorbut et jouerait un rôle dans la cicatrisation. La vitamine D tient une place à part et interagit avec l'équilibre phosphocalcique sous forme de vitamine D_3 synthétisée par le rein. Sa carence, chez le sujet jeune, entraîne des lésions de rachitisme avec un évasement des métaphyses par atteinte de l'ossification enchondrale du cartilage de croissance. Il s'y associe des microfractures et des incurvations. Chez l'adulte, il ne persiste qu'une ossification membraneuse de renouvellement qui conduit à l'ostéomalacie par carence en vitamine D. Il y a alors un épaississement des fronts ostéoïdes d'ossification qui sont incomplètement calcifiés. Il en résulte des déformations squelettiques. On rapprochera de ce cadre les hyperparathyroïdies, qu'elles soient primaires ou secondaires (hyperplasie ou adénomes). Celles-ci entraînent une déminéralisation osseuse focale avec des images de résorption ostéoclastique nombreuses et une fibrose médullaire. La pathologie des oligoéléments est plus rare et les déficits en cobalt et en zinc sont exceptionnels. On en rapproche les déficits en fer, qui entraînent des anémies hypochromes microcytaires et les déficits en iode, qui sont la source de goitres (hyperplasie et adénomes) thyroïdiens. Ces derniers ont des vésicules volumineuses au repos.

Maladies métaboliques des glandes endocrines

Il s'agit de pathologies complexes mettant toujours en jeu soit un trouble de l'hormonogénèse avec ses conséquences, d'une part, sur la glande productrice, qui devient hyperstimulée, et d'autre part, sur les cibles périphériques, soit une anomalie des récepteurs tissulaires périphériques qui ne capteront pas le signal. Les conséquences locales sur la glande qui ne sécrète pas l'hormone normale, sont une hyperstimulation permanente par perte du rétrocontrôle aboutissant d'abord à une hyperplasie glandulaire, puis à la formation de tumeurs adénomateuses. Les *cadres anatomocliniques correspondants concernent des enzymopathies bien définies* pour la thyroïde et la surrénale. Les anomalies de synthèse des hormones thyroïdiennes sont : le défaut de fixation de l'iode, le défaut d'organification de l'iode, le défaut de couplage de l'iode, le défaut de désiodination et le défaut de synthèse de la thyroxine. Tous aboutissent à une hypothyroïdie d'apparition différée qui se complique secon-

dairement d'un goitre, constitué d'une très grande prolifération vésiculaire hyperactive, qu'il ne faut pas prendre à tort sur de simples arguments morphologiques pour une tumeur. Les syndromes adrénogénitaux (ou hyperplasie congénitale des surrénales) sont dus, soit à un déficit en 21 hydroxylase, en 11 β hydroxylase, en 3 β hydroxystéroïde deshydrogénase, ou en 17 hydroxylase aboutissant, soit à un syndrome clinique de perte de sel de découverte précoce, (3 hydroxystéroïde deshydrogénase), soit à un syndrome endocrinien de découverte plus tardive (21 hydroxylase) réalisant chez le garçon une puberté précoce et chez la fille un pseudo-hermaphrodisme féminin.

On rapprochera de ces cas, les syndromes de néoplasies endocrines multiples pour lesquels une cause métabolique est probable, étant donné le caractère familial, bien que non individualisée. Le type I associe des adénomes hypophysaires, parathyroïdiens, surrénaliens et pancréatiques à des ulcères duodénaux. Le type II associe des carcinomes médullaires de la thyroïde à des phéochromocytomes. Un sous-groupe de ce dernier syndrome comporte en plus des névromes cutanéo-muqueux.

Le cas des pseudohermaphrodismes est à part et pose le problème de l'interrelation entre les hormones sexuelles et leur cible. Le pseudohermaphrodisme féminin au cours duquel le génotype est XX et les gonades sont des ovaires, mais les organes génitaux externes sont virilisés, correspond soit à une hyperplasie congénitale des surrénales, soit à l'administration d'androgènes à la mère lors de la grossesse. Le pseudohermaphrodisme masculin comporte un génotype XY associé à des organes génitaux externes incomplètement formés, ambigus ou franchement féminins. Il peut être dû soit à un défaut de différenciation testiculaire, soit à un déficit des hormones testiculaires, soit à un défaut de l'action des androgènes au niveau de la cible, déficit en stéroïde 5 α réductase, syndrome du testicule féminisant (l'hermaphrodisme vrai est exceptionnel et nécessite la présence conjointe d'éléments testiculaires et ovariens que ce soit au sein d'une même gonade ou dans deux gonades opposées).

* *
*

Maladies métaboliques particulières

Ce cadre comprend des maladies fréquentes dont le substratum métabolique exact n'a pas été totalement élucidé. Ce cadre d'attente comporte deux entités principales : l'athérosclérose (ou athérome) et l'amylose, auxquelles on peut ajouter les problèmes des stéatoses et des dépôts d'éléments minéraux.

Athérosclérose

L'athérosclérose a été définie par l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé) en 1954, comme l'association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média. Cette définition complexe ne s'applique qu'à un stade évolué et compliqué de l'affection. L'étude épidémiologique humaine et expérimentale animale a permis de reconnaître deux stades préalables, les stries lipidiques et les plaques fibreuses, qui sont des lésions encore réversibles. Il s'agit d'une pathologie ubiquitaire connue depuis l'antiquité (exemple : les momies égyptiennes ont des plaques d'athérome et les Grecs, ainsi que Léonard de Vinci en connaissaient les complications anévrysmales).

Lésions pathologiques

Elles sont de trois types : les lésions compliquées, les stries lipidiques et les plaques fibreuses.

– **Les lésions compliquées** correspondent à la définition de l'O.M.S. Macroscopiquement, il s'agit de plaques blanc-jaunâtre, à contour irrégulier, qui saillent dans la lumière artérielle. Elles comportent un revêtement fibreux sous lequel est accumulée une bouillie athéromateuse blanchâtre. Parfois, celles-ci sont ulcérées, coalescentes et comportent des foyers de thrombose locale. Histologiquement, il existe une prolifération conjonctive collagène, qui non seulement recouvre la plaque non ulcérée, mais encore s'épaissit à ses extrémités et passe en pont sous la bouillie athéromateuse où elle s'intrique avec les éléments musculaires lisses de la paroi. La bouillie athéromateuse elle-même est un produit complexe fait d'une accumulation de glucides, de produits sanguins et de lipides. Ces derniers sont riches en esters du cholestérol qui précipitent à froid sous forme de cristaux lancéolés (alors qu'à 37°, il n'y a pas de telles formations). Les cellules musculaires lisses avoisinantes sont le siège de vacuoles lipidiques. Certaines plaques sont à prédomi-

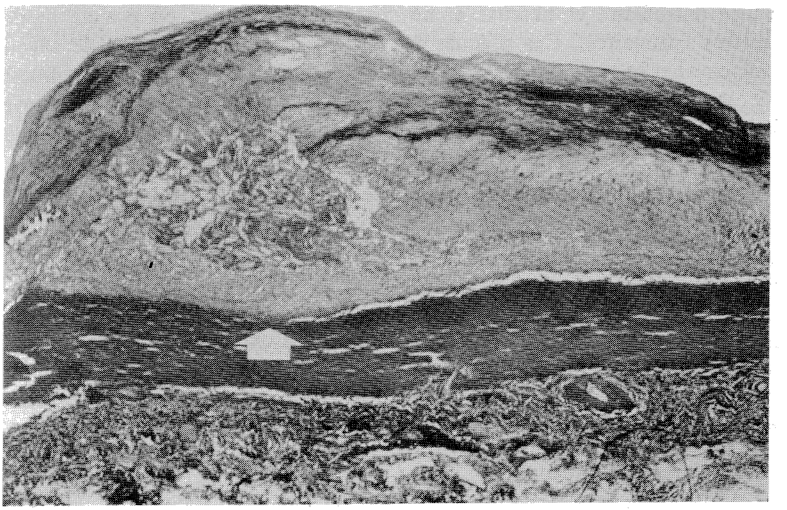


FIG. 44 a. — *Plaque d'athérome aortique coupée horizontalement avec bouillie athéromateuse centrale recouverte par une fibrose intimale (document autopsique).*

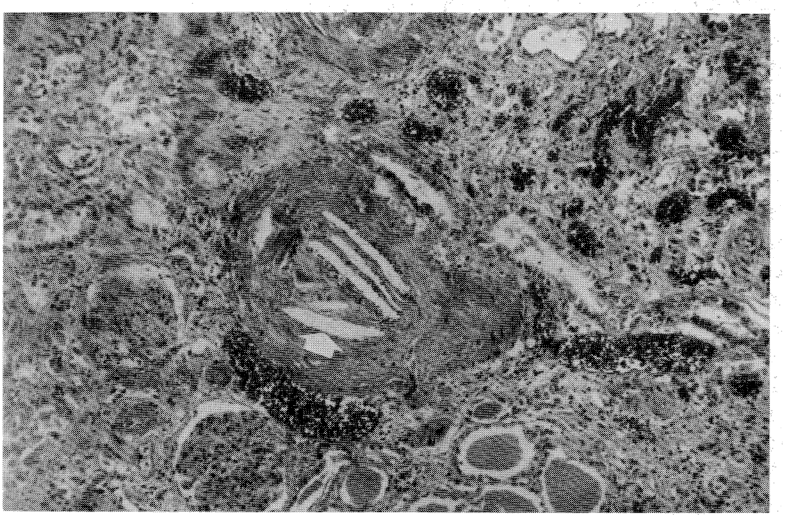


FIG. 44 b. — *Hypercholestérolémie compliquée d'obstructions artériolaires multiples avec dépôts de cristaux de cholestérol (rein post-mortem) (facteur de risque).*

nance musculaire et fibreuse et ne comportent que peu ou pas de lipides (artères coronaires). Ces plaques peuvent se calcifier (précipités de savons calciques) et se compliquer d'ulcération de thrombose pariétale ou d'hémorragie locale dans la plaque. Leur coalescence détruit la paroi artérielle et aboutit à la constitution d'anévrysmes. Ces derniers sont le siège de coagulations locales itératives en strates (fig. 44 a).

– **Les lésions non compliquées** sont présumées réversibles. Les stries lipidiques correspondent à des élevures jaunâtres de l'intima qui s'avèrent être dues à l'accumulation locale de cellules riches en graisse dont l'origine macrophagique et/ou musculaire lisse est discutée. Les plaques fibreuses pour leur part, correspondent à un épaississement intimal lié à une accumulation locale de cellules musculaires lisses, qui sont associées à un dépôt collagène focal anormal.

Répartition des lésions

Celle-ci dépend de l'âge et de la topographie.

Les stries lipidiques sont visibles dès l'enfance et peuvent occuper jusqu'à 30 p. 100 de l'intima aortique chez des sujets de 25 ans. Elles ne sont pas obstructives et apparaissent initialement dans l'aorte chez l'enfant, puis diffusent à tout l'arbre artériel chez l'adulte. Les plaques fibreuses apparaissent un peu ultérieurement et s'étendent progressivement de l'aorte aux coronaires, puis aux artères vertébrales et intracrâniennes. Leur développement est plus précoce chez l'homme que chez la femme.

Les lésions athéromateuses compliquées succéderaient aux lésions précédentes et prédominent au niveau de l'aorte abdominale. Elles se développent préférentiellement sur les orifices de départ des branches artérielles collatérales au niveau des éperons et les obstruent progressivement. L'atteinte de la crosse aortique y est souvent associée, ainsi que des lésions coronariennes. Les membres inférieurs sont plus atteints que les membres supérieurs et les lésions sont électivement proximales touchant les gros troncs artériels de passage (artère fémorale, poplitée et tibiale postérieure). Les artères coronaires sont également atteintes électivement dans leur partie initiale. Les autres sièges d'élection sont les artères vertébrales et leurs branches et les carotides internes. Ces plaques d'athérome grossissent pendant un temps localement, puis se compliquent et se stabilisent. Il apparaît ultérieurement d'autres localisations de l'affection aboutissant à une insuffisance circulatoire. Il s'agit donc d'une maladie évolutive subissant des poussées d'aggravation (les artères pulmonaires sont généralement préservées sauf dans les rares cas d'hypertension artérielle pulmonaire. Il apparaît, alors, des plaques athéromateuses peu évolutives de composition lipidique différente).

Épidémiologie

L'athérosclérose est considérée comme la première cause de mort dans les civilisations occidentales. Il s'agit toujours, en fait, des conséquences viscérales de l'obstruction artérielle (exemples : infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

L'homme est atteint électivement et le risque mortel apparaît à 35 ans et s'aggrave avec chaque décennie, ainsi que le démontrent les abaques des compagnies d'assurance vie. Le risque pour les femmes est 5 fois moins grand jusqu'à la ménopause. Il devient équivalent à celui de l'homme au-delà de cette date. Les territoires d'élection des complications changent avec l'âge et si le risque coronarien domine initialement, il s'y surajoute ultérieurement après 65 ans le risque d'atteinte cérébrale ou des membres inférieurs. Les mécanismes régulant cette différence d'évolutivité et de cible topographique d'un individu à l'autre sont inconnus. Il s'agit d'une pathologie touchant électivement les sociétés occidentales à haut niveau de vie et les lésions n'apparaissent que peu et tardivement dans les régions pauvres du globe. Il s'y surajoute des susceptibilités individuelles familiales ou ethniques. Cet ensemble de faits a conduit à s'intéresser d'une part, à la pathogénie de l'affection, et d'autre part aux facteurs de risques à défaut de facteur étiologique, afin de développer une politique de prévention.

Pathogénie de l'athérome

Plusieurs théories sont avancées, telles : la théorie lésionnelle, la théorie monoclonale, la théorie de la sénescence clonale, la théorie métabolique lipidique et diverses autres.

– **La théorie lésionnelle**. Tous les facteurs qui détruisent l'endothélium artériel (hyperlipémie, dysfonctionnement hormonal ou hypertension artérielle) dénudent la couche conjonctive de l'intima sur laquelle adhérent les plaquettes qui se dégranulent. Il en résulte une prolifération locale des cellules musculaires lisses, qui produisent du tissu conjonctif et il s'y associe un dépôt lipidique intra et extracellulaire. Lors de la régénération endothéliale, ce phénomène se stabilise et peut régresser. En cas de lésions endothéliales locales persistantes ou itératives, la lésion progresse. Certains facteurs de risque favorisent cette évolution défavorable, telle l'augmentation des lipoprotéines de faible densité du plasma. Les facteurs régulant la prolifération des cellules musculaires lisses sont mal connus (fig. 45).

– **La théorie monoclonale** repose sur la mise en évidence des isoenzymes de la glucose 6 phosphate deshydrogénase chez des sujets ayant deux isoenzymes différents provenant de chacun des parents. Un segment artériel normal, si petit soit-il, contient une population cellulaire exprimant les deux isoenzymes. Un prélèvement fait sur une plaque athéromateuse ne met plus en évidence qu'une seule des isoenzymes. Cette constatation a fait présumer que

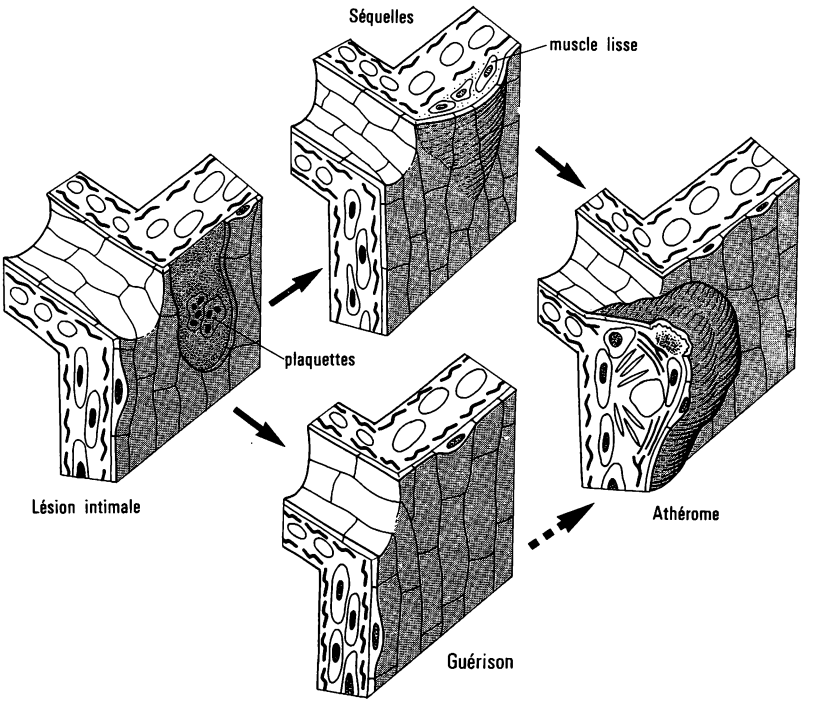


FIG. 45. — *Représentation schématique de la théorie lésionnelle de l'athérome.*

toutes les cellules détectées provenaient d'une même cellule mère (musculaire lisse) ayant migré dans l'intima et ayant proliféré de façon monoclonale. Cependant, ce même phénomène peut être également expliqué par la prolifération sélective d'un type cellulaire ou par un phénomène d'induction enzymatique.

– **La théorie de la sénescence clonale** repose sur le fait que la prolifération des cellules musculaires lisses se fait à partir de cellules souches et qu'il existe normalement un équilibre entre cette production de cellules musculaires lisses et leur destruction. La régulation de ce phénomène serait dû à des chalones qui inhibent la prolifération cellulaire. Ce mécanisme peut être perturbé lors du vieillissement aboutissant à une prolifération anarchique des cellules, notamment au contact de l'intima.

– **La théorie métabolique lipidique** est complexe. Le rôle des cellules musculaires lisses a été très développé ces dernières années. En effet, celles-ci possèdent des récepteurs membranaires pour les lipoprotéines de faible

densité. Elles assurent le métabolisme intermédiaire des lipides transportés et les transfèrent, modifiés dans des lipoprotéines de haut poids moléculaire. Tout blocage de cette voie métabolique va aboutir à une rétention d'amont avec stéatose cellulaire et constitution éventuelle d'une plaque d'athérome. Le rôle des cellules mononucléées phagocytaires a été également invoqué. Ces cellules sont capables de synthétiser activement des lipides et de les stocker. Elles peuvent donc également participer à la constitution des lésions athéromateuses.

– **D'autres théories** ont actuellement moins de succès. C'est le cas de celle de la thrombose pariétale incorporée et de la théorie immunologique lymphocytaire.

Facteurs de risque

Les facteurs irréversibles sont ceux liés à l'âge, au sexe et à l'hérédité. Les facteurs réversibles sont le tabac, l'hypertension et l'obésité. Les facteurs potentiellement ou partiellement réversibles sont les hyperlipémies (hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie), les hyperglycémies (diabète mal équilibré), un taux bas des lipoprotéines de haute densité. Les autres facteurs possibles à incriminer sont l'inactivité physique et les facteurs émotionnels qui dépendent de la personnalité (fig. 44 b).

Amyloïdose

L'amyloïdose est un dépôt protéique tissulaire extracellulaire fait d'un assemblage de fibrilles en ultrastructure, elles-mêmes composées d'une polymérisation de chaînes protéiques dénaturées, ayant pris une plicature β qui les insolubilise. Le nom de β fibrillose est actuellement proposé en remplacement de celui d'amyloïdose, qui est dû au fait que Virchow avait cru qu'il s'agissait d'un dépôt de nature glucidique. Le dépôt amyloïde a la particularité d'être insoluble, inerte et peu dégradable par l'organisme. Ceci tient au fait que la plicature β modifie la texture des protéines et fixe électivement le rouge congo qui donne alors un dichroïsme rouge vert en lumière polarisée. L'amyloïdose est un syndrome lésionnel correspondant à de multiples cadres anatomo-cliniques et au dépôt de plusieurs types de protéines.

Méthodes diagnostiques

Celles-ci peuvent être subdivisées en diagnostic du dépôt amyloïde et analyse de sa nature.

– **Le diagnostic de dépôt amyloïde** repose essentiellement sur l'analyse morphologique et tinctoriale d'une biopsie tissulaire. Le prélèvement peut être fait à l'aveugle en cas de maladie généralisée et la biopsie rectale est la

méthode de choix, à condition qu'il s'agisse d'une biopsie profonde concernant la sous-muqueuse où se trouvent les artérioles. Le rendement de cette méthode est alors de 75 à 85 p. 100 de diagnostic positif. Si le prélèvement n'a intéressé que le chorion de la muqueuse, ce rendement devient très faible, car l'atteinte des capillaires est tardive et rare. Dans d'autres cas, des biopsies de gencive ou de peau peuvent être faites. En cas d'amylose encore localisée ou purement focale, il faut avoir recours à la biopsie du viscère en cause (exemples : ponctions biopsies rénales ou hépatiques, pièces opératoires pulmonaires ou laryngées). Les biopsies médullaires ou cardiaques sont rarement utilisées pour faire le diagnostic. L'analyse morphologique comporte alors la mise en évidence du dépôt qui est souvent mal visible et peu colorable par les techniques usuelles. Il faut donc utiliser les affinités tinctoriales particulières de cette substance, qui correspondent à la fixation physique de certains colorants par celle-ci. Le rouge congo est le premier et donne un dichroïsme rouge vert en lumière polarisée, la thioflavine T est également fixée et elle est détectée par sa fluorescence verte en lumière ultra-violette. Le cristal violet devient métachromasique (violet sur fond bleu) quand il est fixé sur la substance amyloïde. Les propriétés physicochimiques du dépôt amyloïde ont été analysées, afin d'obtenir une meilleure compréhension de sa constitution et d'essayer d'interférer avec celle-ci soit en inhibant sa genèse, soit en essayant de la « resolubiliser ».

La microscopie électronique a mis en évidence la structure fibrillaire de l'amyloïdose. Ces fibrilles sont rigides, linéaires, non ramifiées, mesurent 7,5 à 10 nanomètres et sont dispersées dans tous les sens. Les études cristallographiques ont montré qu'elles étaient composées de chaînes polypeptidiques polymérisées et que celles-ci avaient une plicature bêta, ce qui a été confirmé par la spectophotométrie infrarouge.

– **Le diagnostic de nature de la protéine** de base du dépôt amyloïde repose, soit sur des arguments indirects, soit sur des arguments directs.

Les arguments indirects sont le cadre anatomoclinique de la lésion, le dosage des précurseurs sériques de l'amyloïdose (protéine SAA ou chaînes d'immunoglobulines) et une méthode cytochimique. Celle-ci utilise le fait que la protéine AA d'un type d'amylose perd ses affinités tinctoriales, quand elle est oxydée par le permanganate ou digérée par la trypsine. L'immunofluorescence n'a pas de valeur, car de multiples protéines circulantes sont adsorbées par le dépôt amyloïde. *Les arguments directs* sont l'extraction des protéines composant le dépôt et leur analyse biochimique et immunochimique. Ces méthodes restent d'un usage exceptionnel et n'ont qu'un intérêt théorique. Elles se heurtent à la grande insolubilité des dépôts amyloïdes. Les composants de l'amyloïdose se sont avérés pouvoir être divisés en composants fibrillaires qui correspondent à différentes chaînes protéiques et en composant non fibrillaires (10 p. 100 du dépôt). Le composant non fibrillaire ou substance P est unique actuellement et correspond à une α_1 glycoprotéine sérique physiologique capable de s'adsorber sur les fibrilles. Elle fixe les

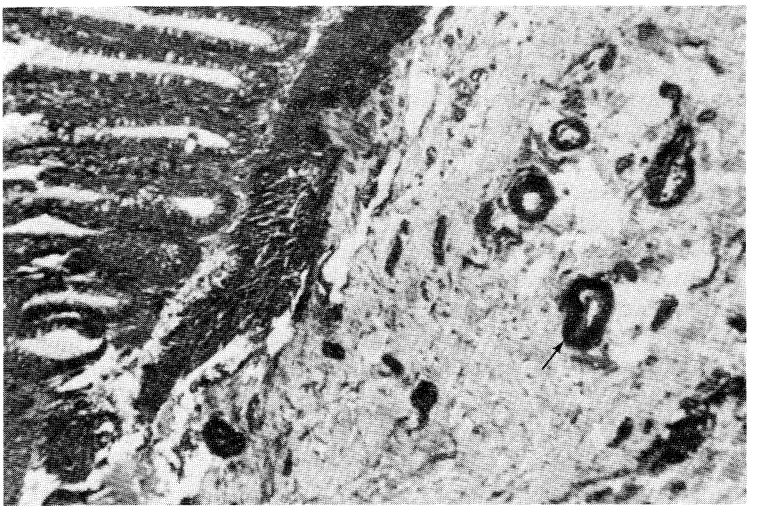


FIG. 46 a. — *Amyloïdose vasculaire systémique. Diagnostic par biopsie rectale montrant un dépôt artériolaire sous-muqueux.*

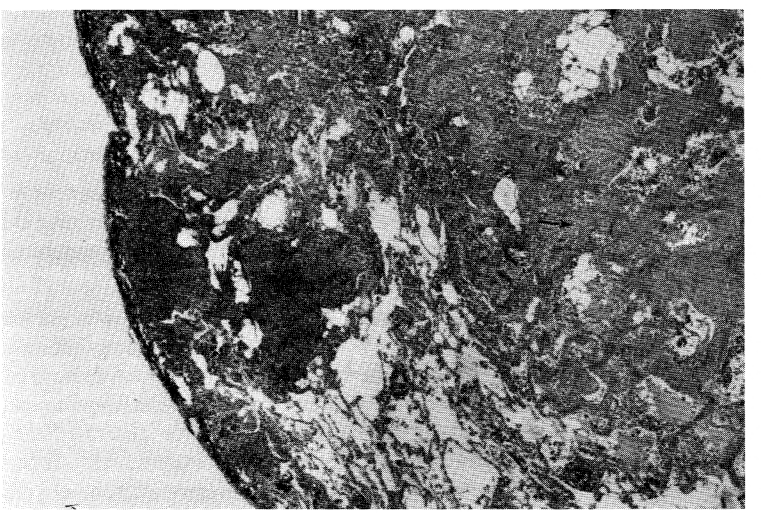


FIG. 46 b. — *Amyloïdose monoviscérale pseudotumorale pulmonaire (pièce opératoire).*

cations divalents et a un aspect pentamérique en microscopie électronique. La composante fibrillaire (plicature β) varie suivant l'étiologie et peut être subdivisée en trois grands groupes : amyloïdose primitive (AL), amyloïdose secondaire (AA) et amyloïdoses rares ou particulières.

– **L'amyloïdose primitive** ou dysimmunitaire (AL) a des fibrilles amyloïdes composées de chaînes d'immunoglobulines dénaturées. Il s'agit d'une polymérisation de chaînes légères d'immunoglobulines K ou λ ou de fragments de celles-ci. Il n'y a pas de modification de la structure primaire par rapport à la protéine normale. Une même chaîne légère est retrouvée dans le sérum, dans le dépôt amyloïde et dans les urines (protéinurie de Bence Jones). Il existe donc une sécrétion protéique anormale par un clone plasmocytaire, mais la dénaturation de ces fibres aboutissant à leur dépôt nécessite l'intervention des cellules du système mononucléé phagocytaire.

– **L'amyloïdose secondaire ou réactionnelle** (AA) correspond à des fragments d'une protéine sérique physiologique, la SAA (α_1 α_2 globuline de P.M. de 84 000 à 200 000 Dalton). Ces fragments sont de taille variable selon les différents cas et correspondent donc à une même famille lésionnelle.

– **Les autres amyloïdoses** correspondent à des cas particuliers. Les amyloses héréditaires correspondent à l'association de la protéine AA et de chaînes légères d'immunoglobulines. L'amylose rénale primitive s'avère être due au dépôt rénal de l'AF, préalbumine embryonnaire, qui réapparaît chez l'adulte. Les carcinomes thyroïdiens à stroma amyloïde (AE) ont un dépôt constitué de chaînes de précalcitonine. Les autres variétés d'amyloïdose sont exceptionnelles.

Principaux cadres anatomo-cliniques

Ceux-ci se subdivisent en amyloïdose systémique multiviscérale, en amyloïdose monoviscérale et en amyloïdose focale.

– **L'amyloïdose systémique multiviscérale** a une évolution progressive et extensive gagnant d'un viscère à l'autre et augmentant progressivement dans un viscère donné. Elle est subdivisée en trois catégories dites immunitaire, réactive et héréditaire (fig. 46 a).

1) *L'amyloïdose dysimmunitaire* (AL) est généralement liée à la présence d'une protéine de Bence Jones sérique et/ou urinaire due à une prolifération plasmocytaire anormale. Ce mécanisme se retrouve au cours de deux grands cadres anatomo-cliniques. Le premier est celui des *gammapathies monoclonales*. Il y a une sécrétion anormale d'une chaîne légère généralement de type λ chez un sujet de 55 à 62 ans, le plus souvent du sexe masculin. Il ne s'y associe pas de prolifération plasmocytaire tumorale démontrable, ce qui différencie cette affection du myélome qu'elle peut précéder. La survenue d'une complication par dépôt amyloïde peut être soupçonnée sur l'apparition de cinq types de signes cliniques : neurologiques, cardiaques, cutanés,

articulaires, linguaux. Les manifestations neurologiques, les plus fréquentes, sont, soit une neuropathie périphérique des membres, soit une atteinte neurovégétative (exemples : anomalie de la motricité intestinale, troubles sexuels, etc.). L'atteinte cardiaque entraîne une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme. Les manifestations cutanées sont à type de purpura ou de pseudosclérodermie. Un syndrome de polyarthropathies ou une macroglossie sont aussi des manifestations évocatrices.

Le myélome (maladie de Kahler) est la deuxième entité prépondérante. Elle associe une prolifération plasmocytaire tumorale et une sécrétion anormale d'immunoglobulines. Cette maladie survient électivement entre 55 et 62 ans, plus souvent chez l'homme. Il y a autant de cas sécrétant des immunoglobulines avec une chaîne K que de cas avec une chaîne λ ; 6 à 15 p. 100 des myélomes se compliquent d'amyloïdose. Cette fréquence est plus grande (20 à 24 p. 100), s'il s'agit d'un myélome purement à chaîne légère. Les *autres hémopathies* en cause peuvent être la macroglobulinémie de Waldenström, la maladie des chaînes lourdes, l'agammaglobulinémie et les lymphosarcomes.

2) *L'amyloïdose réactive systémique* (AA) apparaît généralement insidieusement comme la complication d'une maladie inflammatoire persistante. Elle se traduit par un syndrome néphrotique révélateur (par atteinte glomérulaire) et/ou une hépatosplénomégalie. Les causes sont de quatre types : infections prolongées, suppurations chroniques, syndromes inflammatoires chroniques et tumeurs malignes.

Les infections prolongées les plus fréquemment en cause sont la tuberculose, la lèpre et les infections urinaires des paraplégiques. Les suppurations chroniques sont liées, à une dilatation des bronches, ou à une ostéomyélite, une colite ulcéreuse ou une maladie de Crohn. Les syndromes inflammatoires chroniques recouvrent tous les rhumatismes inflammatoires où la polyarthrite rhumatoïde vient en tête car 5 à 10 p. 100 des cas se compliquent d'amyloïdose au bout de 8 ans d'évolution. Les tumeurs malignes sont principalement les carcinomes rénaux et la maladie de Hodgkin.

3) *L'amyloïdose systémique familiale héréditaire* est rare, sauf dans les foyers d'endémie. Les formes neuropathiques sont pour certaines liées à un dépôt de préalbumine (AF) comme dans la forme portugaise. Il existe des formes indiennes, d'Iowa ou finlandaises. Les formes non neuropathiques sont dues à un dépôt de protéine AA : fièvre méditerranéenne, cardiomyopathies.

– **L'amyloïdose monoviscérale** correspond à une atteinte monoviscérale, qui nécessitera une biopsie locale pour faire le diagnostic.

1) *L'amyloïdose cutanée* peut être soit nodulaire, soit lichénoïde. Elle correspond à des dépôts dermiques purs sans atteinte vasculaire. Il faut la différencier de l'extension cutanée d'une amyloïdose systémique qui, elle, est de siège vasculaire.

2) *L'amyloïdose cérébrale* s'est révélée être le substratum anatomique de plusieurs entités lésionnelles observées dans différentes maladies, l'angiopathie congophile correspondant à un dépôt artériel capillaire et veineux au niveau du cortex cérébral. Ces lésions touchent 5 p. 100 de la population âgée de plus de 65 ans et favorisent la survenue des hémorragies cérébrales. Les filaments intercellulaires de la démence d'Alzheimer et les corps stellaires du Kuru et de la maladie de Creutzfeldt-Jakob se sont également avérés être de la substance amyloïde.

3) *Les cardiomyopathies* par amylose cardiaque touchent 2 p. 100 de la population âgée. La lésion débute au niveau des oreillettes, puis s'étend aux ventricules.

4) *L'amyloïdose glomérulaire primitive* est due au dépôt local de préalbumine dénaturée. Elle est à différencier de l'atteinte glomérulaire au cours des amyloses multiviscérales systémiques ou elle peut être de type AL ou AA.

– **Amyloïdose focale** : celle-ci prend des aspects différents selon les cas et donne généralement lieu à une réaction macrophagique à cellules géantes locales.

1) *Les tumeurs amyloïdes* par dépôt nodulaire focal de substance amyloïde surviennent en dehors de toute maladie systémique et ne sont reconnues que sur la biopsie ou la pièce d'exérèse. Il existe un dépôt amorphe interstitiel donnant lieu à une réaction macrophagique, avec cellules géantes de type « réaction à corps étranger ». Les voies aériennes supérieures ORL ou pulmonaires, en sont le siège d'élection. Il s'agit toujours d'un type AL et il existe une gammapathie monoclonale associée dans 7 p. 100 des cas (fig. 46 b).

2) *Les cylindres protéiques rénaux* survenant au cours de 10 p. 100 des myélomes correspondent à un dépôt d'amyloïdose par polymérisation locale des chaînes d'immunoglobulines excrétées, qui induisent une réaction à cellules géantes.

3) *L'amyloïdose du stroma* des carcinomes médullaires de la thyroïde correspond au dépôt local des protéines sécrétées par la tumeur.

Pathogénie

Dans tous les cas, il y a dépôt extracellulaire de protéines dénaturées (plicature β) polymérisées. Les protéines en cause peuvent être multiples, mais deux grandes familles prédominent : les dérivés des chaînes légères d'immunoglobulines et les dérivés de l'α_1 globuline des syndromes inflammatoires chroniques (ou protéines SAA) (fig. 47).

– Le terme protéine AL désigne les chaînes légères d'immunoglobulines dénaturées, quels qu'en soient le type ou la longueur. Ce dépôt a pu être reproduit expérimentalement *in vitro* en mettant en présence des plasmocytes

tumoraux et des macrophages. Ces dernières cellules dénaturent et coupent les chaînes légères qui se polymérisent et donnent les dépôts amyloïdes.

– Le terme de protéine AA recouvre les différents fragments dénaturés de la protéine SAA qui est sécrétée par les hépatocytes et les polynucléaires au cours des syndromes inflammatoires. Il a été démontré expérimentalement, que les macrophages possédaient une exo-enzyme capable de dégrader la SAA. Leur rôle intermédiaire apparaît donc, là aussi, comme fondamental. Lors des amyloïdoses hépatiques primitives, les cellules de Kupffer (éléments du système des phagocytes mononucléés) jouent donc un rôle primordial.

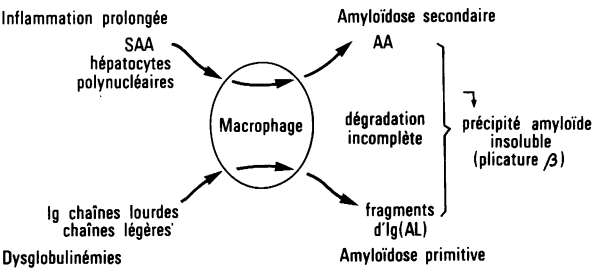


FIG. 47. – *Diagramme représentant les deux formes d'amyloïdose les plus fréquentes.*

Les autres formes d'amyloïdose ont été moins étudiées, car plus rares, et le mécanisme exact de dénaturation et de dépôt des protéines causales reste encore non élucidé.

– L'évolution spontanée de l'amyloïdose se fait vers l'accumulation progressive de la substance amyloïde dans l'interstitium. Une meilleure connaissance de la maladie a conduit à sa prévention et à ralentir la production des précurseurs protéiques par l'organisme. Des méthodes de « resolubilisation » du dépôt sont à l'étude afin de permettre son élimination urinaire.

Stéatose

La stéatose est l'accumulation de triglycérides dans des vacuoles cytoplasmiques (il s'agit, en fait, de dilatation du réticulum endoplasmique, qui ne sont visibles qu'en microscopie électronique). Ces lipides neutres sont caractérisés sur des coupes à congélation par leur propriété de capter un colorant particulier : l'huile rouge. Ils sont solubles dans les solvants des graisses et disparaissent donc lors des techniques d'inclusion en paraffine (alcool, xylène) et il ne persiste plus que des vacuoles optiquement vides. Le foie, qui est un carrefour métabolique, est le siège d'élection des stéatoses.

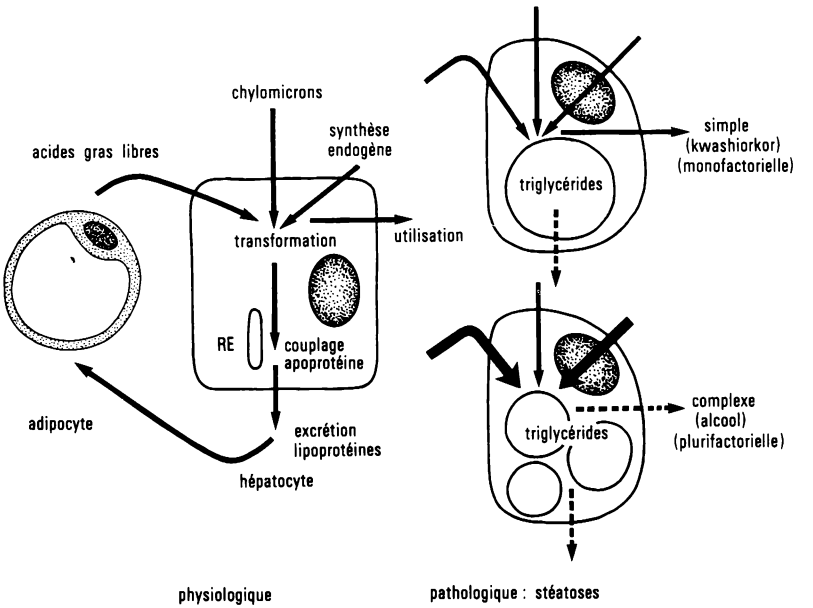


FIG. 48. — *Pathogénie de la stéatose.*

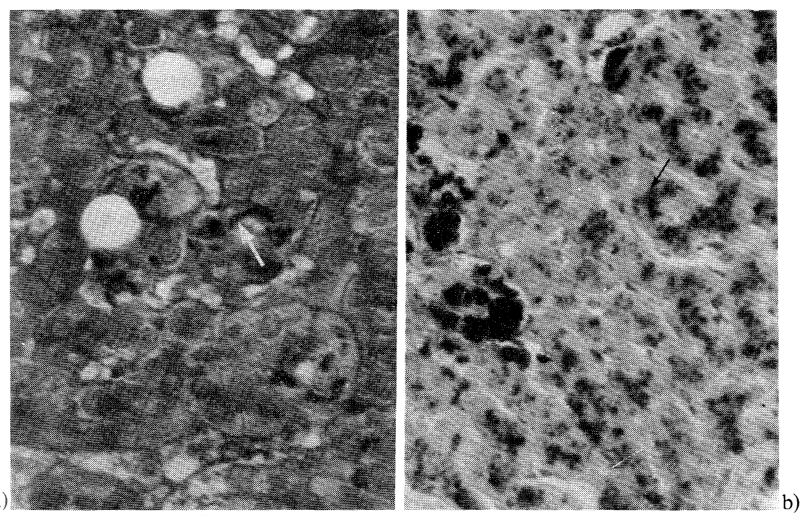
Stéatoses hépatiques

Celles-ci peuvent être envisagées, soit sous l'aspect pathogénique, soit sous l'aspect anatomo-clinique (fig. 48).

– **Bases pathogéniques** : les hépatocytes reçoivent un apport lipidique provenant de deux sources : l'une est alimentaire périodique (chylomicrons), l'autre est plus continu et correspond à une régulation biologique (acides gras du tissu adipeux). Il s'y associe une synthèse directe de lipides par le foie à partir d'excès énergétiques (glucides, protides), qui vont être stockés. Ces lipides sont sécrétés par le foie sous forme de triglycérides fixés sur une protéine transporteuse (VLDL very low density lipoprotein). L'assemblage des différents éléments se fait au niveau du réticulum endoplasmique hépatique. La stéatose correspond à l'augmentation de la quantité des triglycérides intrahépatocytaires et peut répondre à différents phénomènes pathogéniques. Il peut y avoir un excès d'apport lipidique à partir du tissu adipeux, ce qui se voit chez les obèses et au cours des diabètes mal contrôlés. Le jeûne, les corticostéroïdes et l'hyperalimentation parentérale aboutissent aux mêmes résultats.

Dans d'autres cas, en plus d'une mobilisation accrue des lipides provenant du tissu adipeux, il y a un déficit de production de la protéine porteuse comme cela se voit au cours des malnutritions chroniques (Kwashiorkor), où il y a un abaissement des VLDL circulantes. Il en est de même des shunts intestinaux chirurgicaux jéjuno-iléaux. Mais, le plus grand nombre des cas correspond en fait à des modifications multifactorielles complexes où le défaut de synthèse et de sécrétion des VLDL est souvent prédominant. Les causes toxiques sont pour les unes classiques, bien que rares : tétrachlorure de carbone, phosphore, alors que d'autres sont fréquentes : alcool. Certaines stéatoses aiguës graves restent inexpliquées, comme celles survenant au cours de la grossesse ou chez l'enfant au décours d'infections virales aiguës (syndrome de Reye associant une stéatose hépatique prédominante à des manifestations d'encéphalopathie aiguë).

– **Cadres pathologiques usuels** : ceux-ci sont éventuellement explorés par la biopsie hépatique. Les complications hépatiques de l'alcoolisme en sont l'élément dominant et leur gravité dépend de la susceptibilité individuelle des patients. Les lésions explorées par la ponction biopsie hépatique vont de la stéatose hépatique pure à l'hépatite alcoolique ou même à la cirrhose.



a) b)

FIG. 49 a. – *Hépatite alcoolique avec stéatose, corps de Mallory et polynucléaires (biopsie à l'aiguille).*

FIG. 49 b. – *Hémochromatose avec surcharge ferrique tant hépatocytaire que kupfférienne, révélée par la coloration de Perls (biopsie).*

La stéatose hépatique pure est rapidement réversible dès l'arrêt de l'intoxication. Elle est faite de micro et de macrovacuoles cytoplasmiques qui refoulent le noyau hépatocytaire. Les lésions prédominent dans la région centrolobulaire. Il y a formation de kystes qui peuvent se rompre et donner lieu à des lipogranulomes par proliférations kupfférienne.

L'hépatite alcoolique est un stade plus grave, précédent la cirrhose que seul l'arrêt de l'intoxication peut stabiliser. Les lésions hépatocytaires sont centrolobulaires, faites d'une ballonnisation des cellules, dont le cytoplasme contient des corps hyalins de Mallory (constitués de microfilaments agrégés en ultrastructure). Il s'y associe une inflammation diffuse à polynucléaires et une fibrose à début centrolobulaire, qui s'étend secondairement vers les espaces portes et précède la constitution d'une cirrhose (fig. 49 a).

La cirrhose est le stade ultime correspondant à une perte de l'architecture normale du foie, qui est remplacée par une sclérose annulaire, enserrant des nodules de régénération hépatocytaire. Les autres causes de stéatose hépatique sont médicamenteuses : corticostéroïdes, méthotrexate, etc.

Stéatoses extrahépatiques

Celles-ci ont un mécanisme pathogénique variable, selon le tissu en cause et son métabolisme. Ce sont souvent des découvertes fortuites morphologiques, qui sont associées à d'autres lésions (exemples : foyer de nécrose ischémique, foyer inflammatoire). Les stéatoses du tissu musculaire strié correspondent à une série de causes métaboliques rares (exemple : déficit en carnitine). La cytostéatonécrose est un cadre totalement différent, qui correspond à une nécrose du tissu adipeux, que la cause en soit enzymatique (lipase des pancréatites aiguës), traumatique ou mal définie (tissu mammaire), aboutissant à la formation d'un granulome inflammatoire local persistant, riche en histiocytes spumeux (à cytoplasme riche en microvacuoles lipidiques).

Surcharge ferrique

Le fer est un des éléments minéraux très répandus dans l'organisme. Il n'est absorbé par le tube digestif qu'en petites quantités et son excrétion est très faible. Elle est assurée, uniquement, par les pertes cellulaires ou les saignements. Les mécanismes causaux de la surcharge ferrique sont de trois types. Il peut s'agir d'une absorption exagérée par la muqueuse digestive (hémochromatose idiopathique et anémies sidéroblastiques), ou d'un apport de fer parentéral (transfusions sanguines, préparations ferriques), ou plus rarement d'un apport alimentaire excessif prolongé (boissons alcoolisées). Le stockage du fer a alors lieu initialement dans les hépatocytes, puis, il s'étend aux

cellules de Kupffer et aux autres viscères. Le syndrome d'hémochromatose groupe les maladies, qui ont en commun une augmentation du fer total de l'organisme aboutissant à son dépôt dans les hépatocytes, le cœur et les autres viscères, source d'altérations cellulaires et viscérales (fig. 49 b).

Hémochromatose idiopathique (ou primitive ou héréditaire)

C'est une maladie autosomique récessive, dont un des gènes est porté par le chromosome 6, à proximité du locus A du groupe Hl AA_3, ainsi que cela est attesté par le lien de fréquence retrouvé entre les deux variables. L'anomalie métabolique en cause n'a pas encore été individualisée, qu'il s'agisse d'un défaut de régulation de l'absorption intestinale du fer ou d'un défaut de son métabolisme au niveau des cellules mononucléées phagocytaires. Les lésions cliniques ne sont pas spécifiques et n'apparaissent que chez les homozygotes au décours d'une longue évolution. Les éléments principaux sont une hépatomégalie (95 p. 100 des cas), une pigmentation cutanée, une dépilation, une atrophie testiculaire, des arthropathies (20 p. 100 des cas) et une défaillance cardiaque. Cette dernière peut être révélatrice et mortelle chez les sujets jeunes. Il existe un taux de fer sérique élevé avec une augmentation de la saturation de la transferrine et un diabète. La biopsie hépatique confirme l'accumulation de fer tant dans les hépatocytes, que dans les cellules de Kupffer (coloration de Perls), sous forme d'amas qui correspondent à des dépôts d'hémosidérine et de ferritine en ultrastructure. L'autopsie confirme l'atteinte myocardique et les dépôts multiviscéraux.

Hémochromatose secondaire (ou hémosidérose)

Elle apparaît uniquement au décours de l'évolution d'une anémie, dont il existe deux grands groupes. Le premier est celui des anémies liées à une hypoplasie médullaire, qui nécessitent des transfusions sanguines répétées. Le second groupe est celui des anémies à moelle riche, mais dont l'érythropoïèse est inefficace (exemples : thalassémie, anémie sidéroblastique, anémies hémolytiques). Dans ce dernier cas, il y a une absorption digestive du fer augmentée combinée aux apports dus aux transfusions thérapeutiques. Le tableau clinique qui se développe est similaire dans les deux groupes. Cependant, dans le second, les complications à type de cirrhose hépatique et d'insuffisance cardiaque sont plus fréquentes.

Cas particuliers

- **Surcharge ferrique des cirrhoses éthyliques**

Celle-ci est mise en évidence par la coloration de Perls, qui n'est pas quantitative et peut donc révéler soit un phénomène purement local, soit la traduction locale d'un phénomène général. Deux sous-groupes sont donc à distinguer. D'une part, certaines cirrhoses comportent quelques dépôts pigmen-

taires ferriques en dehors de toute surcharge pondérale et de toute maladie générale. De tels faits sont interprétés comme un phénomène local correspondant à la résorption de débris cellulaires. D'autre part, certaines cirrhoses alcooliques s'accompagnent d'un dépôt ferrique massif associé à une augmentation du fer total de l'organisme. Elles sont considérées comme des hémochromatoses vraies idiopathiques révélées et compliquées par l'alcoolisme.

– **La surcharge ferrique par excès d'apport alimentaire** reste exceptionnelle et ne se discute que chez des sujets noirs d'Afrique du Sud, qui consomment des boissons alcoolisées de fabrication artisanale.

– **L'hémosidérose localisée** monoviscérale est rare. L'hémosidérose pulmonaire primitive de l'enfant en est la seule forme bien individualisée. Elle correspond à un stockage ferrique dans les macrophages alvéolaires.

Pathogénie de la surcharge ferrique

Le stockage normal du fer se fait sous forme de ferritine et d'hémosidérine principalement dans les cellules du système des phagocytes mononucléés. Ce stockage peut être augmenté au cours de certaines affections pathologiques : (anémies hémolytiques, inflammations chroniques, tumeurs, hépatites virales, transfusions...). Il se voit bien au niveau des cellules de Kupffer du foie. Par contre, dans l'hémochromatose primitive idiopathique alors que le foie était antérieurement normal, il apparaît progressivement un dépôt ferrique hépatocytaire d'abord périlobulaire, puis panlobulaire, s'étendant alors aux cellules de Küpffer. L'apparition d'une fibrose hépatique n'est qu'un phénomène tardif souvent purement interportal non cirrhogène. Le fer est stocké dans toutes ces cellules sous forme de ferritine et d'hémosidérine. La relation entre ce stockage anormal et les manifestations d'insuffisance cellulaire ou tissulaire reste mal expliquée. Le fer libre intracellulaire est suspecté d'interférer soit avec les actions enzymatiques, soit avec les membranes lysosomiales. L'apparition d'une ferritinémie élevée traduit l'existence de lésions cellulaires.

Les seuls traitements proposés sont les saignées itératives (donneur de sang) ou l'élimination urinaire du fer fixé par un médicament chélateur.

Dépôts calciques tissulaires

L'équilibre phosphocalcique de l'organisme dépend d'une part des apports extérieurs et d'autre part, de la mobilisation du calcium osseux et de son excrétion rénale. Ces phénomènes sont régulés par la parathormone, les dérivés de la vitamine D et la calcitonine. Les dépôts calciques tissulaires correspondent à une précipitation anormale (extrasquelettique) du calcium circulant et doivent être distingués en deux types, selon qu'ils sont liés à une hypercalcémie ou non.

Dépôts calciques métastatiques

Ils sont liés à un déséquilibre phosphocalcique circulant et correspondent à une maladie générale. Presque tous sont dus à une hypercalcémie qui dépasse les limites de solubilité et entraîne des précipitations multitissulaires. Cette calcinose métastatique dessine les lames élastiques des artères et précipite électivement dans les organes émonctoires d'acide à l'occasion d'une alcalinite locale (rein, poumon, estomac). L'atteinte rénale est la plus fréquente. Elle commence par un dépôt calcique sur la membrane basale des tubes auquel succède une nécrose de l'épithélium avec formation d'une concrétion calcaire endoluminale. Les causes principales sont l'insuffisance rénale chronique, le syndrome d'ingestion massive d'alcalin (lait) et les ostéopathies destructrices (cancers secondaires des os et myélomes). L'hyperparathyroïdie et l'intoxication par la vitamine D sont plus rarement en cause.

Dépôts calciques dystrophiques

Ceux-ci sont indépendants de toute altération générale du métabolisme phosphocalcique et correspondent à des problèmes loco-régionaux qui peuvent être divisés en calcinose sous-cutanée chondro-calcinose et calcifications profondes.

– **Les calcinoses sous-cutanées** correspondent à des dépôts phosphocalciques interstitiels. Ceux-ci se développent au sein de la substance fondamentale du collagène et donnent parfois une réaction à cellules géantes. Ils siègent électivement le long des doigts et peuvent subir des poussées inflammatoires. Ces lésions surviennent surtout au cours de la sclérodermie et de la dermatomyosite. La calcinose idiopathique de l'enfant est une entité plus rare pouvant toucher tout le tissu sous-cutané. Les calcinoses humaines ne s'accompagnent pas de lésions viscérales et n'ont pas de relation évidente avec le phénomène expérimental de calciphylaxie décrit par Selye chez l'animal.

– **La chondrocalcinose** réalise une arthrite aiguë inflammatoire (pseudo-goutte) des grosses articulations par dépôt calcique dans les cartilages et la synoviale articulaire. Les poussées aiguës sont liées aux cristaux de pyrophosphate, qui précipitent dans l'articulation.

– **Les calcifications viscérales** profondes correspondent, soit à des éléments diagnostiques radiologiques, soit à des éléments diagnostiques histologiques. *Les syndromes radiologiques* peuvent être dus à différents phénomènes. La calcification spontanée de la média des artères musculaires ou médiacalcose est un syndrome radiologique, touchant fréquemment, les artères des membres sans qu'il y ait d'obstruction artérielle. Les calcifications des nécroses, pour leur part, correspondent, essentiellement à la formation de savons calcaires aux dépens des acides gras libres. La calcification de la nécrose caséeuse a été la plus étudiée et correspond à une surcharge progressive en calcium de celle-ci sans formation de concrétions calcaires individua-

lisables. D'autres nécroses, telles les nécroses tumorales, sont susceptibles de se calcifier et deviennent des arguments diagnostiques. L'athérome se calcifie fréquemment. *Les calcifications histopathologiques* sont, soit, les nécroses calcifiées précédemment vues, soit la calcification de squelettes protéiques concentriques aboutissant à la formation de petites concrétions calcifiées arrondies. C'est le cas des psammomes (ou calcosphérites) qui se voient dans les méningiomes et dans toutes les tumeurs papillaires. Il en est de même, des corps de Michaelis Gutmann qui se voient au cours de la malakoplasie. Cette entité rare correspond à un déficit de la bactéricidie des colibacilles par les macrophages, aboutissant à la constitution de corps calcifiés intracytoplasmiques.

Pathologie des liquides interstitiels et hémodynamique

L'organisme comporte 90 p. 100 d'eau répartie en eau intracellulaire (70 p. 100) et eau extracellulaire ou interstitielle (20 - 25 p. 100). Seul 7 % du volume hydrique circule de façon pulsée dans un système canalaire, assurant les échanges entre les différentes parties du corps, apportant l'énergie sous forme d'oxygène, conduisant les déchets aux émonctoires, permettant tant les échanges métaboliques que la transmission des informations hormonales. Ce système indispensable à l'homéostasie du milieu intérieur comprend : une pompe centrale (le cœur), un système vasculaire artériel efférent, une zone d'échange capillaire, un double système de retour veineux et lymphatique. La contenance totale du système vasculaire étant nettement supérieure à la volémie (masse de sang circulant), il existe une alternance de perfusion des différents territoires avec des domaines préservés privilégiés (encéphale, rein, cœur). Les variations pathologiques sont les troubles purs de l'hémodynamique, les thromboses, les embolies, les infarctus, les hémorragies et le choc.

Troubles de l'hémodynamique

Ischémie

C'est la diminution ou la suppression de l'apport sanguin à un tissu. Cette pathologie est toujours de cause artérielle et entraîne une hypoxie (baisse temporaire de la pression partielle locale d'oxygène) ou une anoxie (arrêt de

l'apport d'oxygène) des tissus. **Les conséquences tissulaires** dépendent du régime circulatoire protégé ou non des viscères et de la résistance de leurs tissus à la déprivation d'oxygène. Le cerveau bien qu'hémodynamiquement protégé est très vulnérable de par la sensibilité de ses cellules. Les cellules corticales sont détruites de façon irréversible après six minutes d'anoxie, alors que les cellules des noyaux centraux sont plus résistantes et ne meurent qu'au bout de 30 minutes. Cette différence de sensibilité explique les différentes manifestations neurologiques observées qui vont de la simple éclipse transitoire à la crise convulsive passagère ou à la décortication et même à la mort cérébrale, alors que les autres viscères fonctionnent encore. **Les causes** sont, soit générales, soit locales. **Les causes générales** peuvent être de quatre types. Le premier est la simple redistribution volémique dans un contenant trop grand. C'est le cas des vols supersoniques (qui nécessitent des combinaisons pressurisées) ou des hypotensions orthostatiques (spontanées ou iatrogéniques). Le deuxième type est dû à une défaillance cardiaque. Soit celle-ci est transitoire comme dans les troubles du rythme paroxystique (blocs paroxystiques, torsades de pointe), soit celle-ci est prolongée comme dans le choc cardiogénique (où plus de 40 p. 100 du myocarde est détruit) aboutissant à un syndrome de bas débit périphérique, qui va entraîner l'arrêt progressif des fonctions des différents viscères, quand leur oxygénation cesse d'être suffisante. La diurèse est un bon reflet de l'état hémodynamique des viscères nobles (protégés). Malgré les tentatives d'assistance circulatoire, qui ne donnent que 20 p. 100 de bons résultats, l'évolution est généralement fatale. En cas d'arrêt circulatoire par arrêt cardiaque, il faut suppléer la fonction hémodynamique manquante (massage cardiaque externe), afin d'assurer l'oxygénation des viscères.

Le troisième type est la diminution de la volémie par spoliation sanguine (hémorragie). Le quatrième type correspond aux anoxies néonatales, dues à une absence de ventilation spontanée alors que le cordon n'apporte plus de sang oxygéné. Ces anoxies peuvent créer au delà de 3 minutes, des dommages cérébraux corticaux irréversibles, bien que non apparents immédiatement. **Les causes locales** (ou focales) sont toujours liées à des lésions artérielles et peuvent évoluer de deux façons. Soit, le phénomène est d'installation progressive, et il se fait une adaptation tissulaire avec développement d'une circulation collatérale (anastomotique de suppléance). Ces cas sont généralement dus à une sténose athéromateuse et vont aboutir à une atrophie ou à une raréfaction des éléments cellulaires métaboliquement très actifs, qui seront remplacés par du tissu conjonctif, exemples : anastomoses des systèmes coronariens cardiaques, circulation collatérale anastomotique des artères des membres revascularisant les segments distaux, anastomoses de la vascularisation cérébrale, surtout au niveau de la base (hexagone de Willis) et moins au niveau de la convexité. Soit le phénomène est d'installation aiguë brutale sans possibilité d'adaptation. Il en résulte une anoxie, puis une nécrose des cellules du territoire exclu. Le terme d'infarctus désigne toute nécrose ischémique

focale d'un viscère alors que celui de gangrène sèche est consacré aux nécroses ischémiques focales des membres et de la peau. Les mécanismes les plus fréquemment en cause sont les thromboses et les embolies alors que les sections ou les compressions (exemple : plâtre) sont plus rares. Un cas particulier est celui des syndromes ischémiques focaux paroxystiques par troubles vasomoteurs : le syndrome de Raynaud touche les extrémités des membres et peut entraîner des troubles trophiques ou même des nécroses cutanées. Il en est de même des ulcérations aiguës digestives liées au stress et des colites post-ischémiques de l'adulte (angle gauche et charnière iléo-caecale). On en rapproche les migraines ophtalmiques.

Hyperhémie (ou congestion)

C'est l'augmentation de la quantité de sang contenu dans un tissu. **Les conséquences** en sont une augmentation de poids et de volume de l'organe ou du tissu. Sur une section, les vaisseaux sont apparemment plus nombreux et tous béants. **Les causes** sont de deux types. **L'hyperémie active** est la première. Elle est d'origine artérielle par redistribution de la vasomotricité avec ouverture simultanée d'un plus grand nombre de territoires capillaires. Exemples : hyperémie physiologique de l'utérus au cours de la grossesse, hyperhémie pathologique de l'inflammation par libération de médiateurs chimiques. **L'hyperémie passive** est la seconde, liée à un obstacle à l'évacuation du sang, que celui-ci soit cardiaque ou veineux. En cas d'obstacle cardiaque gauche, qu'il soit mécanique (rétrécissement mitral) ou fonctionnel (insuffisance ventriculaire gauche ou insuffisance mitrale), il existe une stase veineuse pulmonaire. Celle-ci peut être une simple dilatation des capillaires pulmonaires, mais, si elle se prolonge trop, il apparaît des lésions surtout des artérioles qui deviennent rétrécies, non élastiques et se comportent alors comme un obstacle à l'écoulement du sang de l'artère pulmonaire. En cas d'obstacle cardiaque droit, qu'il soit mécanique par augmentation des résistances pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire) ou par un rétrécissement pulmonaire, ou par insuffisance ventriculaire droite, il apparaît une stase sanguine d'amont. Les jugulaires sont turgescentes, il y a une hépatomégalie molle (foie cardiaque). Son volume varie beaucoup selon l'état hémodynamique. Histologiquement, les lésions peuvent être de deux types. Soit il existe une simple dilatation des veines centro-lobulaires et des sinusoïdes qui sont gorgés de sang, soit il s'y associe des signes de souffrance hépatocytaire avec apparition d'une stéatose médio puis centro-lobulaire. Ultérieurement, il peut apparaître une fibrose hépatique en bandes de systématisation porto-sus-hépatique non annulaire. Les causes locorégionales d'hyperémie sont multiples. En cas d'obstacle hépatique à l'écoulement du sang portal par remodelage de la vascularisation (exemple : cirrhose), il apparaît une hypertension portale avec splénomégalie. En cas d'obstacle ou de reflux veineux des membres inférieurs, il y a formation de pelotons veineux distendus d'amont : varices (il en est de même des varicocèles).

Œdèmes

C'est l'augmentation du volume d'un compartiment liquidien. Ces œdèmes hémodynamiques atteignent le compartiment extra-cellulaire non vasculaire (interstitiel). **En conséquence** : le tissu est dissocié et la distance entre les capillaires et les cellules est augmentée, ce qui altère les échanges. Plusieurs types différents peuvent être analysés, selon leur territoire d'élection. **L'œdème pulmonaire** correspond à un épaississement des septa interalvéolaires et des zones péribronchiolaires avec passage du liquide interstitiel dans les cavités alvéolaires. Sa reconnaissance anatomique est difficile et le moyen autopsique le plus sûr est de peser les poumons. La pathogénie est complexe et se divise en deux grands groupes. D'une part, les œdèmes hémodynamiques sont dus à une augmentation de la pression capillaire pulmonaire. Les cellules endothéliales souffrent alors et leur lésion entraîne une réaction inflammatoire secondaire, qui prolonge l'accident. D'autre part, les œdèmes lésionnels sont liés, soit à l'inhalation de toxiques (O_2 , NO_2 ...) soit à des toxines, qui détruisent les cellules endothéliales et rendent les capillaires poreux. La réaction inflammatoire est alors très précoce. **Les œdèmes sous-cutanés** périphériques sont généralement déclives ou mobiles suivant les lois de la pesanteur. Ils ne donnent à l'examen histo-pathologique qu'un espacement anormal des éléments tissulaires. Leur pathogénie est soit un obstacle au retour veineux par phlébite ou compression veineuse, soit, plus rarement, une obstruction lymphatique (exemple : parasites : filaires). **Les cavités séreuses** peuvent être le siège de la formation d'un compartiment liquidien supplémentaire du milieu interstitiel. Cet épanchement est toujours lié à une pathologie viscérale sous-jacente que l'atteinte soit pleurale, péritonéale ou vaginale testiculaire. La nature du liquide d'œdème varie selon sa cause et est distinguée en transsudat (ou liquide pauvre en protéines : moins de 30 g par litre et en cellules, dont l'origine est mécanique) et en exsudat (où le liquide est riche en protéines et en éléments cellulaires et qui est dû à une cause inflammatoire. **Les œdèmes focaux** ou « vasomoteurs » sont d'origine artérielle avec augmentation de la perméabilité capillaire due aux agents pharmacodynamique (exemples : œdème paroxystique, dit angioneurotique (Quincke), œdème de la réaction inflammatoire). **Les œdèmes par hypoalbuminémie** sont des œdèmes généralisés rencontrés uniquement dans le cadre de grandes dénutritions.

Thromboses

La thrombose est la formation durant la vie d'un caillot sanguin dans les cavités vasculaires ou cardiaques. Physiologiquement, l'endothélium vasculaire normal est continu et il est recouvert par un film bordant plasmatique où circulent des plaquettes, les autres éléments figurés du sang s'écoulant dans la partie centrale du vaisseau. Les mécanismes de coagulation et de fibrinolyse

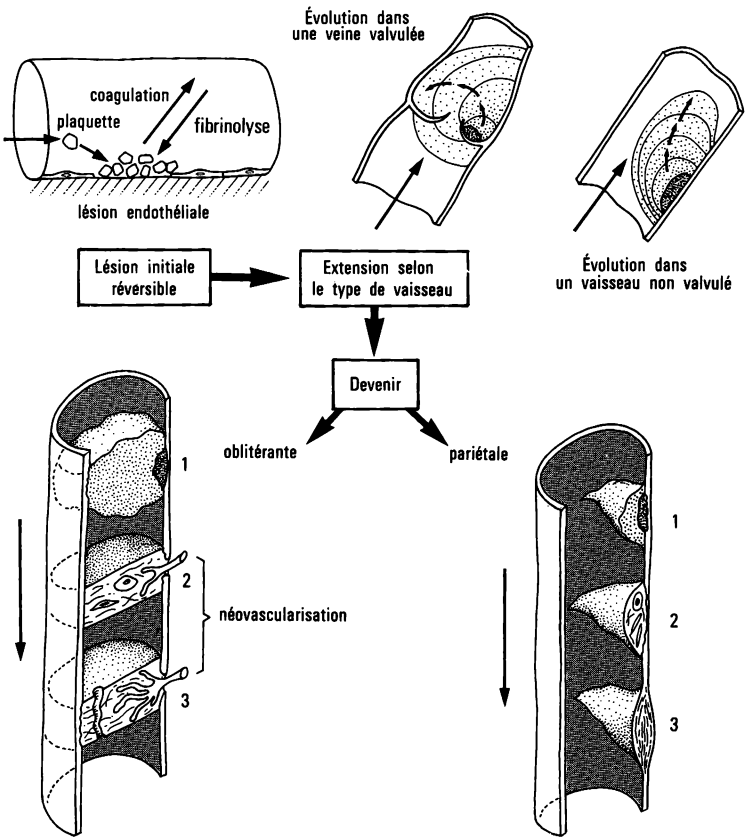


FIG. 50. — *Évolution locale de la thrombose.*

du sang sont en équilibre dynamique, l'un compensant l'autre. Tout déséquilibre de cet état enclenche le mécanisme de la thrombose.

Lésions pathologiques

La thrombose passe par deux étapes successives : le thrombus blanc (nidus plaquettaire) et le thrombus rouge.

Le thrombus blanc correspond à la formation d'un agrégat plaquettaire, qui adhère à la paroi vasculaire. Les plaquettes relâchent alors des médiateurs chimiques, qui lèsent les cellules endothéliales, si elles n'étaient pas déjà altérées permettant ainsi l'adhérence des plaquettes au sous-endothélium. Le

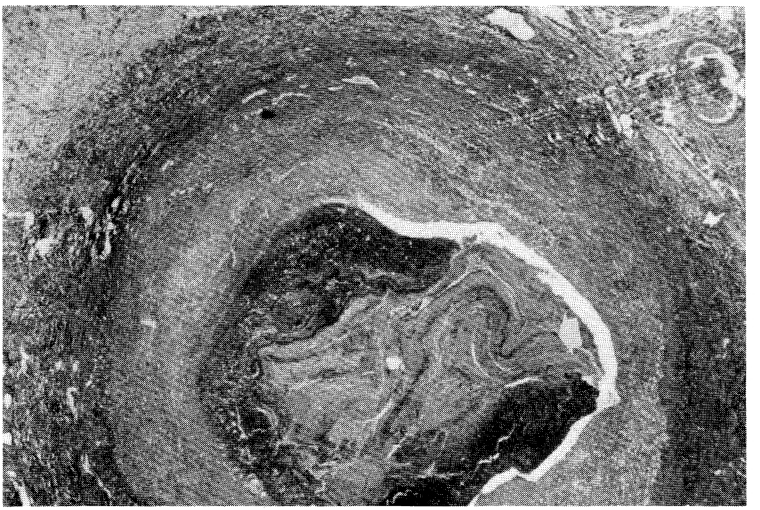


FIG. 51 a. — *Thrombose artérielle aiguë : caillot adhérant à la paroi (autopsie).*

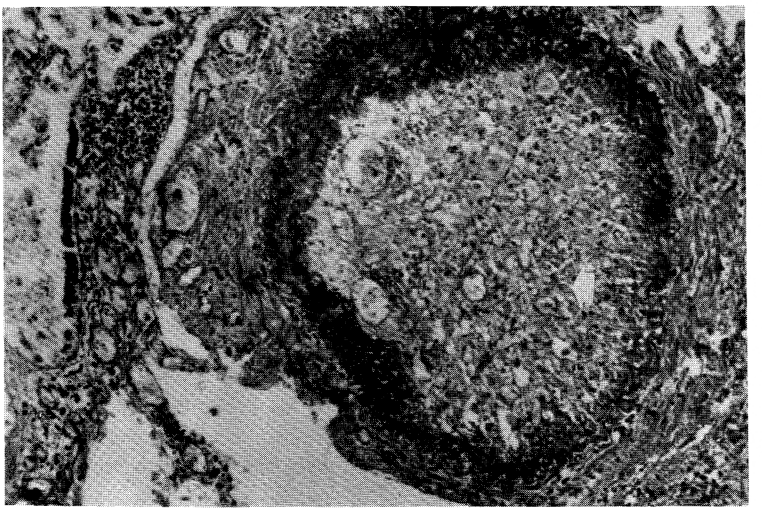


FIG. 51 b. — *Thrombose artérielle oblitérante organisée avec néovascularisation (autopsie).*

processus peut se stabiliser à ce niveau et se compléter par poussées avec constitution de couches successives de plaquettes stabilisées par un agrégat fibrineux.

Le thrombus rouge est la complication du phénomène précédent par déclenchement local de la coagulation intravasculaire, dont les facteurs non dilués, ni épurés par le foie, rompent l'équilibre avec la fibrinolyse et aboutissant à la formation d'un caillot sanguin. Soit celui-ci se développe en amont d'un nidus plaquettaire oblitérant partiellement une veine, soit il se développe directement en regard d'une lésion pariétale artérielle. Il existe, alors, deux types principaux de thrombose selon leurs conséquences hémodynamiques. Tout d'abord, **les thromboses pariétales** (non oblitérantes), qu'elles soient purement plaquettaires ou mixtes, laissent persister un flux sanguin susceptible de détacher des fragments superficiels ou friables qui vont migrer à distance (exemple : la libération d'embols plaquettaires à partir d'une lésion de la bifurcation carotidienne, donne des accidents vasculaires cérébraux). Par ailleurs, **les thromboses oblitérantes** détruisent largement l'endothélium et adhèrent à la paroi vasculaire sur toute sa circonférence. Cette thrombose peut être extensive en amont de l'obstacle et s'étendre dans des branches collatérales. Elle empêche la circulation du sang, mais son apex peut gagner une zone encore perméable et libérer des fragments de caillot dans la circulation. Le thrombus qui s'organise est initialement, constitué de strates où alternent les hématies et les polynucléaires (fig. 50).

Évolution locale de la thrombose

Quatre possibilités sont à envisager. Dans certains cas, la thrombose peut être redissoute complètement par la fibrinolyse spontanée ou thérapeutique. Ce fait a été confirmé par des études utilisant du fibrinogène radio-actif. Dans d'autres cas, une thrombose pariétale simple peut être incorporée dans la paroi vasculaire. Elle est recouverte par les cellules endothéliales et évolue vers la formation d'une lésion proche de celles de l'athérome. Celle-ci peut être la cause d'une sténose séquellaire. En cas de lésion oblitérante, l'évolution peut se faire vers une organisation conjonctive. Un tissu conjonctif jeune de type bourgeon charnu se développe à partir de la paroi vasculaire et colonise la thrombose. Il s'organise progressivement et est colonisé par des néocapillaires tributaires des vasavasorum du vaisseau. Rarement ceux-ci assurent une reperméabilisation de part en part du thrombus. Les macrophages du tissu conjonctif qui ont résorbé les hématies restent sur place, tatoués d'un pigment ferrique résiduel (hémosidérine provenant du catabolisme de l'hémoglobine). Des calcifications locales peuvent survenir, elles correspondent aux phlébolites visibles sur les radiographies de bassin. Les cas de complications locales sont rares et ne surviennent qu'à l'occasion de thromboses septiques satellites d'un foyer suppuré quand les germes ont traversé la paroi vasculaire. Ceux-ci entraînent, alors, une fonte purulente du

thrombus pouvant donner des migrations à distance (exemple : amygdalite aiguë à fusopirilles compliquée d'un abcès pulmonaire) (fig. 50).

Causes des thromboses

Celles-ci sont multiples et peuvent être liées, soit à des lésions des parois vasculaires, soit à des anomalies du contenu.

– **Les causes lésionnelles pariétales** sont celles qui détruisent l'endothélium et suppriment ainsi son effet anti-agrégant plaquettaire. Les artères sont souvent le siège de lésions athéromateuses compliquées ulcérées ou ayant abouti à la formation d'anévrysmes. Plus rarement, la thrombose peut compliquer une lésion focale aiguë en un point de ponction ou de cathétérisme. Les lésions endocardiques surviennent, soit comme la complication d'un infarctus du myocarde (thrombose murale ventriculaire), soit dans une cavité dilatée en amont d'un obstacle (thrombose de l'oreillette gauche des rétrécissements mitraux en arythmie complète), soit dans un récessus où il y a stase (auricule droit). Les altérations de l'endothélium veineux, pour leur part, peuvent être dues à la stase ou à une atteinte infectieuse à partir d'une lésion de voisinage (dissémination de l'infection par septicopyohémie). Les lésions capillaires sont plus rares et surviennent surtout au cours des vascularites allergiques ou des maladies infectieuses à tropisme endothélial (rickettsies).

– **Les anomalies du contenu** peuvent être dues à une exagération des mécanismes de coagulation par une amplification locale de ceux-ci ou par défaut de leurs antagonistes. Dans d'autres cas, ce sont les éléments figurés circulants qui sont en cause, et qui entraînent une hyperviscosité, polyglobulie ou hyperplaquettose.

Sièges d'élection des thromboses

– **Les thromboses artérielles** sont principalement liées aux lésions athéromateuses et compliquent électivement certaines localisations. Les thromboses coronariennes sont fréquentes et associées aux infarctus du myocarde. Elles siègent électivement dans les deux tiers proximaux de ces artères. Les lésions de la bifurcation carotidienne donnent plus volontiers des foyers d'agrégation plaquettaire source d'embols cérébraux récidivants. Les thromboses des artères des membres inférieurs sont plus volontiers oblitérantes, aboutissant à un tableau d'insuffisance circulatoire aiguë distale dont le devenir dépend de la pré-existence d'une circulation collatérale bien développée. Les anévrysmes artériels sont toujours le siège de thromboses pariétales en strates, qui s'organisent. Les éléments les plus internes sont les plus récents et les plus friables et donnent lieu à des embolies distales (fig. 51).

– **Les thromboses veineuses** touchent essentiellement les systèmes veineux valvulés profonds des mollets et du pelvis. Une phlébite (oblitération profonde) ne sera reconnue que sur les signes indirects la révélant. Le risque

d'embolie est important. Les thromboses des veines superficielles surviennent électivement sur des varices ou après des injections sclérosantes. On en rapproche les phlébites iatrogènes sur cathéter ou par injection de produit caustique, insuffisamment dilué. La réaction inflammatoire locale est importante et facilement visible. Les complications emboliques sont exceptionnelles. L'évolution se fait vers la guérison avec constitution d'un cordon fibreux séquellaire.

– **Les thromboses cardiaques** surviennent le plus fréquemment à l'occasion d'un trouble hémodynamique aggravé par une arythmie complète par fibrillation auriculaire. Les thromboses des cavités gauches surviennent essentiellement, au cours des rétrécissements mitraux et donnent des embolies périphériques qui migrent électivement dans les vaisseaux cérébraux. Les thromboses des cavités droites sont auriculaires et donnent des embolies pulmonaires.

– **Les thromboses capillaires diffuses** surviennent, généralement, dans un tableau de coagulation intravasculaire, disséminé, défini par une diminution du nombre des plaquettes et par une baisse du fibrinogène, du facteur V et du facteur VIII. Ce syndrome biologique appelé coagulopathie de consommation correspond à une dissémination anormale polyviscérale du processus de coagulation. Les lésions correspondantes sont uniquement recherchées sur des autopsies et réalisent des obstructions capillaires multiviscérales, qui vont évoluer vers l'organisation fibreuse. Elles siègent électivement dans les capillaires glomérulaires.

Embolies

L'embolie est la migration d'un corps étranger dans le torrent circulatoire et son arrêt brusque dans un vaisseau dont le calibre est insuffisant pour lui livrer passage. Cette définition met en évidence deux notions : tout d'abord, celle de corps étranger ou embol migrant et ensuite celle de filtres tissulaires (les réseaux capillaires) déterminant des territoires de drainage anatomiques.

Nature de l'embol

Les embolies **cruoriques,** c'est-à-dire, par migration d'un caillot sanguin, sont de loin les plus fréquentes. Elles peuvent être systémiques (artères périphériques de la grande circulation) ou pulmonaires, selon leur point de départ. Les embolies **graisseuses** sont plus rares et compliquent des fractures osseuses. Les embolies **gazeuses** ne se voient que lors de problèmes de décompression trop rapide ou lors de l'injection massive et accidentelle d'air en intraveineux (exemple : erreur de surveillance à l'arrêt d'un rein artificiel). Leur diagnostic post-mortem est difficile et nécessite une ouverture des cavités cardiaques et vasculaires, sous l'eau, afin de voir les bulles. Les autres embolies sont beaucoup plus exceptionnelles, qu'il s'agisse d'éléments cellu-

laires (placentaires ou carcinomateux), de parasites (kyste hydatique cardiaque) ou d'agents septiques (en fait, caillots suppurés).

Cheminement de l'embol

Ce cheminement est direct dans la grande majorité des cas. Les embols provenant des systèmes caves sont arrêtés par le filtre pulmonaire et les embolies parties des cavités cardiaques gauches vont s'arrêter dans les artères périphériques. Exceptionnellement, s'il existe une cardiopathie congénitale avec shunt droit gauche important, il peut y avoir des embolies dites paradoxales évitant le filtre pulmonaire.

Devenir de l'embol

Celui-ci peut être totalement détruit spontanément en 24-28 heures par la fibrinolyse, qu'elle soit spontanée ou thérapeutique. Il y a alors guérison, sans séquelle. Ces faits ont été bien documentés par des angiographies répétées et des expérimentations animales. Dans les autres cas, d'évolution défavorable, l'embol se complique d'une thrombose associée locale. Soit la lésion est pariétale et peut être intégrée dans la paroi artérielle aboutissant à une sténose séquellaire, soit la lésion est oblitérante et sa colonisation par le tissu conjonctif pariétal aboutira à une séquelle oblitérante conjonctive organisée, dont la vascularisation dépendra des vasa-vasorum locaux. Une lésion ancienne qu'elle soit post embolique ou post thrombose locale, revêt le même aspect et seule la séquence clinique des évènements permet de les différencier.

Sièges d'élection des embolies

– **Les embolies pulmonaires** sont de loin les plus fréquentes et il vaut mieux parler de maladie thrombo-embolique. Leur point de départ est une phlébite surale dans 60 p. 100 des cas, une phlébite pelvienne dans 25 p. 100 des cas ou une thrombose auriculaire droite dans 10 p. 100 des cas. Elles sont reconnues, soit lors de l'épisode aigu, soit de façon tardive. Les lésions *aiguës récentes* peuvent être distinguées en embolie des gros troncs artériels pulmonaires. Il s'agit, généralement, d'un caillot pelotonné, qui a la forme du lit vasculaire d'où il est parti et qui a été arrêté par une bifurcation artérielle, dont il obstrue de façon asymétrique les deux branches. Ces embolies massives graves souvent mortelles surviennent électivement chez une jeune opérée ou au décours d'un accouchement. A l'autopsie, typiquement, le caillot est pelotonné et adhère à la paroi, ce qui le différencie de la coagulation sanguine post-mortem qui dessine l'arbre artériel pulmonaire et qui n'adhère pas aux parois. Les embolies distales artériolaires sont les plus fréquentes et donnent un territoire d'hypoperfusion pulmonaire. Elles donnent une image d'amputation sur l'angiographie. Leur recherche fine autopsique nécessite de faire des angiographies post-mortem. *Les lésions anciennes* sont reconnues sur les

séquelles qu'elles entraînent. Celles-ci aboutissent à la constitution d'une hypertension artérielle pulmonaire post-embolique. Les lésions anatomiques sous-jacentes sont de deux types. Les unes prédominent dans les grosses artères pulmonaires et prennent l'aspect de bandelettes fibreuses, passant en pont à travers la lumière ou de plaques athéromateuses pariétales. Les autres sont artériolaires et donnent des obstructions vasculaires organisées non distinguables d'éventuelles thromboses locales associées. L'amputation du lit vasculaire pulmonaire qui en résulte, augmente les résistances pulmonaires et elle est la cause de l'hypertension.

– **Les embolies viscérales non pulmonaires** sont multiples et l'embolie n'est que la cause d'une lésion tissulaire périphérique, source des symptômes observés. Par exemple, les mitraux ont, essentiellement des embolies cérébrales, rénales et des membres inférieurs. Les anévrysmes de l'aorte abdominale sus-rénale donnent des complications rénales, alors que les sous-rénaux ne donnent que des complications au niveau des membres inférieurs.

Infarctus

L'infarctus est la nécrose ischémique d'un viscère qu'elle soit partielle (focale) ou totale. Celle-ci entraîne une perte fonctionnelle définitive du territoire atteint.

Aspect lésionnel

Le plus souvent, les infarctus sont focaux et ont des limites nettes, bordées par une réaction inflammatoire, qui les sépare du reste du parenchyme. Deux grands types macroscopiques et histologiques sont à distinguer. **Les infarctus blancs** correspondent à une zone de nécrose de coagulation avec conservation des contours des éléments cellulaires momifiés et de l'architecture conjonctive. Ils surviennent, préférentiellement, dans les viscères qui ont une vascularisation artérielle de type terminal ; c'est-à-dire, sans anastomose (exemple : le rein). **Les infarctus rouges** correspondent à une zone de nécrose tissulaire, avec infiltration hémorragique de celle-ci. Ils se voient essentiellement dans les parenchymes ayant une double circulation (fonctionnelle et nourricière) ou des anastomoses artérielles (exemple : le poumon).

Devenir de l'infarctus

Celui-ci peut, parfois, entraîner rapidement la mort du patient, soit qu'il soit trop massif et incompatible avec la vie (exemples : infarctus myocardique étendu, infarctus mésentérique total, infarctus rénal bilatéral), soit qu'il soit mal placé (exemple : infarctus du myocarde, entraînant la mort par troubles du rythme, accident vasculaire cérébral focal : syndrome de Wallenberg,

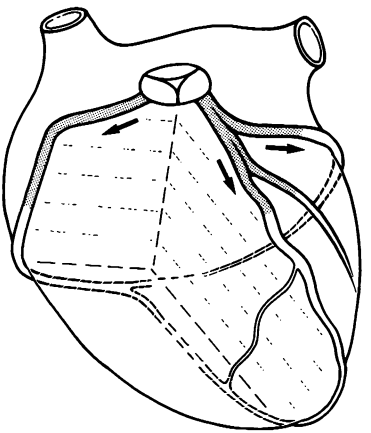


FIG. 52. – *Sièges d'élection des obstructions des artères coronaires.*

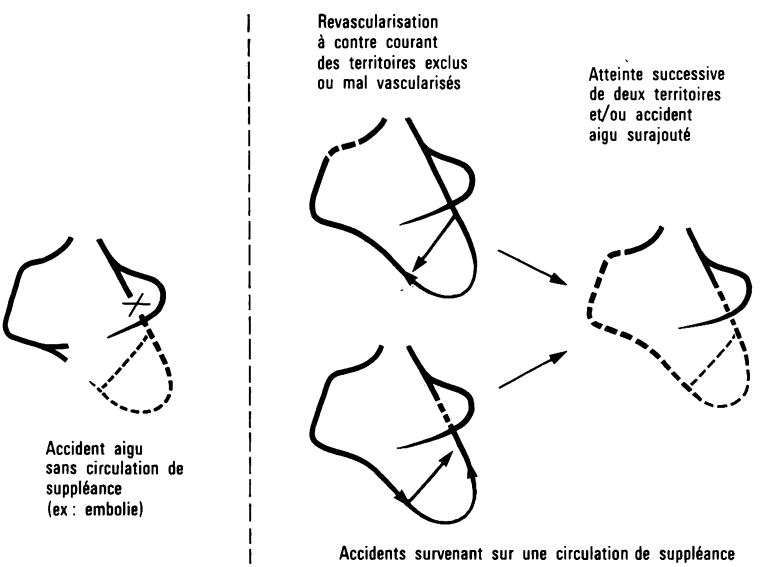


FIG. 53. – *Situations physiopathologiques conduisant à l'infarctus du myocarde.*

source de fausses routes mortelles). Sinon l'évolution de l'infarctus, quels que soient son aspect et son siège va se faire vers la détersion par les macrophages puis le remplacement du tissu nécrosé par un bourgeon charnu qui finit par donner une cicatrice fibreuse séquellaire. Parfois, cette évolution peut être compliquée par une infection surajoutée (exemple : abcédation des infarctus pulmonaires).

Principaux syndromes anatomocliniques

La fréquence des infarctus varie dans la population selon l'âge des patients et leur répartition en ordre décroissant, est : infarctus du myocarde, accidents ischémiques cérébraux, infarctus pulmonaires, et enfin les infarctus rénaux et mésentériques.

– **L'infarctus du myocarde**. Il est responsable de 40 000 morts par an en France. Sa fréquence croît progressivement avec l'âge. Elle passe pour l'homme par un maximum vers 50 ans puis redécroît. La proportion des femmes atteintes est moindre et le pic de fréquence est plus tardif vers 70 ans. La vascularisation coronaire comporte trois troncs artériels principaux : coronaire droite, interventriculaire, circonflexe qui sont anastomosés dans leur partie distale. L'infarctus du myocarde réalise un syndrome douloureux thoracique brutal, qui traduit la nécrose ischémique d'une zone de myocarde à limites irrégulières, à contour en carte de géographie, qui devient secondairement hémorragique et évolue vers la constitution d'une cicatrice fibreuse séquellaire dans les délais de un mois. Les sièges d'élection sont le septum interventriculaire (antéroseptal) 43 p. 100 et la face postérieure 36 p. 100. Les infarctus latéraux sont plus rares 21 p. 100. La corrélation anatomo-électrique a permis de les distinguer en sous-épicardiques, transmuraux et sous-endocardiques. *La pathogénie* de l'infarctus du myocarde est l'anoxie prolongée d'un territoire musculaire, entraînant sa nécrose. Cependant, cette nécrose est de distribution irrégulière préservant certains faisceaux musculaires, ce qui fait rechercher des médicaments permettant de préserver un plus grand nombre de ces cellules. Ce sont les lésions coronariennes, qui sont la cause de cette anoxie, qu'il y ait une obstruction artérielle brutale ou la décompensation brutale d'un état hémodynamique précaire assuré principalement par une circulation collatérale. Ces variations brutales du débit coronaire sont la cause principale des infarctus et les thromboses artérielles oblitérantes sont rares avant la 6e heure, alors qu'elles sont présentes dans 90 p. 100 des cas, après la 6e heure. Cette thrombose est évolutive, ainsi que l'a montré l'utilisation du fibrinogène marqué. La cause de l'accident hémodynamique initial peut être rattachée au syndrome d'hypercoagulabilité observé chez ces patients. Les phénomènes qui y sont liés sont de deux ordres. Il y a tout d'abord, une agrégation plaquettaire exagérée générale et celle-ci est agravée localement par la libération d'acides gras par les cellules endothéliales altérées. D'autre part, il existe un phénomène de spasme artériel bien mis

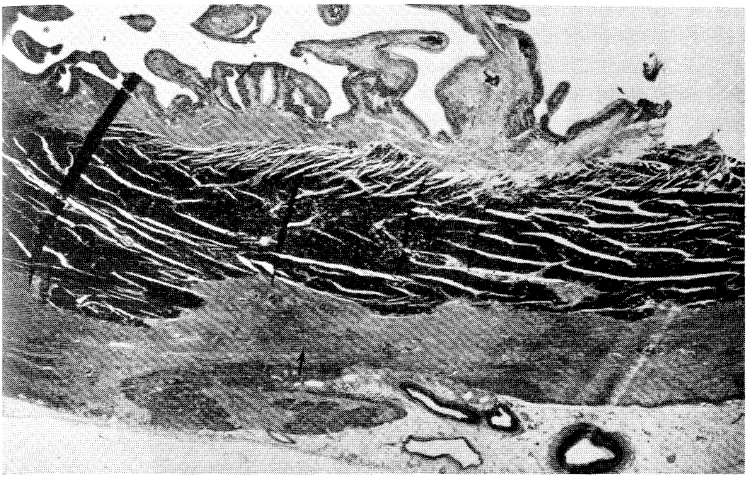


FIG. 54 a. – *Cicatrice d'infarctus du myocarde ventriculaire gauche (autopsie).*

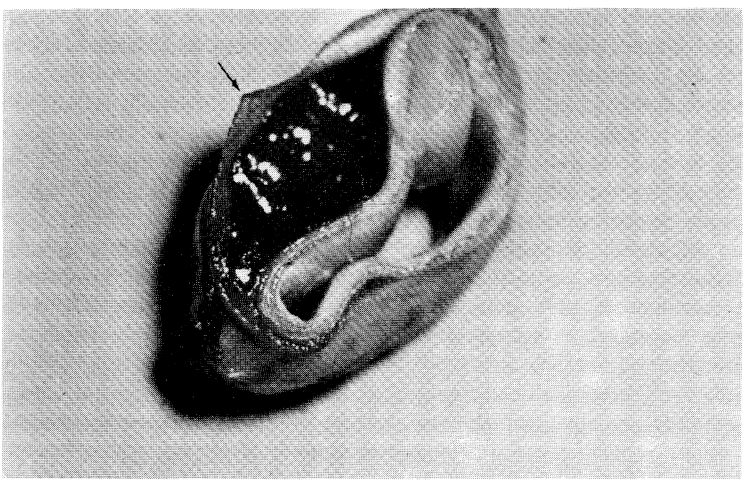


FIG. 54 b. – *Dissection aortique au cours d'un syndrome de Marfan. Hématome entre les deux cylindres de la média (autopsie) (diagnostic différentiel).*

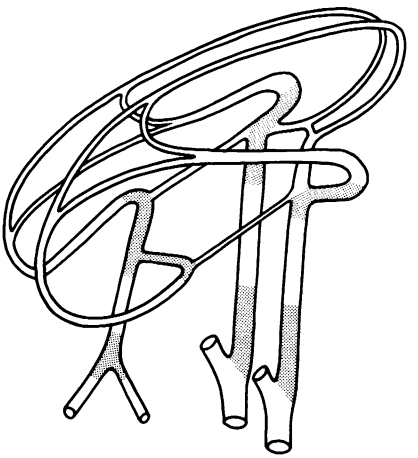


FIG. 55. – *Sièges d'élection des obstructions des artères cérébrales (système anastomotique : hexagone convexité).*

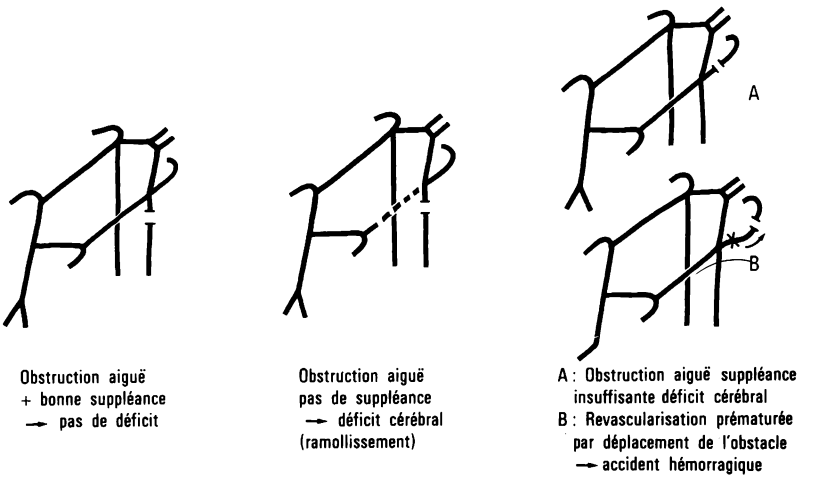


FIG. 56. – *Situations physiopathologiques des accidents vasculaires cérébraux.*

en évidence par les angiographies. Ce spasme favorise l'agrégation plaquettaire locale et il est induit ou amplifié par le thromboxane que relâchent les plaquettes. Ces deux mécanismes agissent sur les plaques d'athérome qui, soit se décapitent libérant leur bouillie athéromateuse, cause de thrombose, soit se fissurent à leur base et sont le siège d'une infiltration hémorragique avec une réaction œdémateuse, qui rendent la plaque turgescente. Les complications de l'infarctus du myocarde sont initialement la rupture myocardique ou le choc cardiogénique. Secondairement, apparaîssent les embolies périphériques par thrombose pariétale. Ultérieurement, les séquelles peuvent être minimes ou aboutir à l'insuffisance cardiaque. Parfois, il y a constitution d'anévrysmes ventriculaires (fig. 52, 53 et 54).

- **Accident vasculaire cérébral ischémique** (fig. 55 et 56)

Il s'agit, généralement, d'un accident aigu initial qui va aboutir à la constitution d'un territoire de ramollissement cérébral. Les accidents hémisphériques corticaux sont plus fréquents (70 p. 100) que les accidents vertébro-basilaires. La symptomatologie clinique déficitaire dépend du territoire vasculaire en cause et dépend donc de la systématisation vasculaire cérébrale et de la spécialisation des aires détruites. Le plus souvent, il s'agit d'un infarctus blanc encore appelé ramollissement, car il se traduit sur les pièces anatomiques fixées par une dépressibilité anormale du tissu cérébral. Dans d'autres cas, le ramollissement est hémorragique et comporte une extravasation sanguine interstitielle. Parfois, même, l'accident hémorragique peut évoluer en deux temps, notamment dans la région du carrefour cérébral, aboutissant à la constitution secondaire d'un caillot central, qui peut être enlevé chirurgicalement (hématome cérébral du carrefour). Dans tous les cas, lors de la phase aiguë, il existe des phénomènes d'œdème périlésionnel, qui entraînent une majoration des signes déficitaires. L'évolution ultérieure se fait vers la récupération des zones marginales revascularisées et vers le remplacement des zones détruites par le tissu glial. *La pathogénie* varie selon le siège de l'occlusion et son caractère unique ou multiple, partiel ou complet. Les anastomoses artérielles cérébrales au niveau de l'hexagone de Willis (de la base) et de la convexité permettent la limitation des territoires corticaux atteints. Il n'en va pas, de même, des lésions vertébro-basilaires. Les ramollissements hémorragiques sont expliqués par le déplacement secondaire de l'obstacle initial (mobilisation du caillot) entraînant une revascularisation trop précoce d'un territoire détruit et désorganisé dont les vaisseaux sont incontinents. Les hématomes, pour leur part, seraient dus à la rupture de micro-anévrysmes profonds des artères perforantes. L'origine extracrânienne des embols a longtemps été méconnue. Les lésions athéromateuses de la bifurcation carotidienne se sont avérées être la source d'embols plaquettaires, récidivants, donnant parfois des manifestations prémonitoires, avant l'accident aigu.

- **Infarctus pulmonaire**

C'est la complication d'une maladie thrombo-embolique. Cependant, seulement trente pour cent des embolies pulmonaires se compliquent d'un

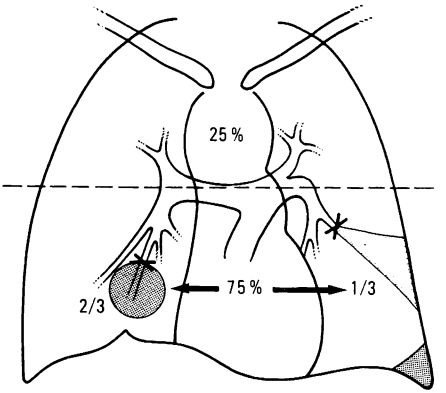


FIG. 57. — *Sièges d'élection des infarctus pulmonaires compliquant une maladie thrombo-embolique (vu de face à droite et de profil à gauche).*

infarctus. Celui-ci est un territoire nécrosé, grossièrement pyramidal, à base périphérique et à sommet hilaire. Ses bords sont souvent irréguliers et il est toujours hémorragique. Les septa et les bronchioles sont nécrosés. Les sièges d'élection des infarctus sont les lobes inférieurs, 75 p. 100 avec une prédominance droite (41 p. 100). Il évolue toujours vers la constitution d'une cicatrice fibreuse séquellaire rétractile. Parfois, il se complique d'une suppuration locale, pouvant aboutir à la constitution d'un abcès. Sa pathogénie reste complexe et il faut pour qu'il se constitue une somme de facteurs associés. L'embolie artérielle doit être des gros troncs et il doit y avoir simultanément, une insuffisance cardiaque gauche congestive et un choc transitoire. La nature hémorragique de l'infarctus est due aux anastomoses des circulations artérielle pulmonaire fonctionnelle et artérielle nourricière bronchique. Le passage de sang des artères bronchiques dans des vaisseaux pulmonaires incontinents aboutit à une hémorragie alvéolaire et interstitielle (fig. 57).

- **Infarctus mésentérique**

Celui-ci est rare (0,05 p. 100 des syndromes abdominaux aigus de l'adulte), mais très grave. Il réalise un syndrome douloureux abdominal du sujet âgé, correspondant à la nécrose hémorragique d'une partie plus ou moins étendue de l'intestin grêle. Les cas de survie post-opératoire sont peu nombreux. Sa pathogénie est variable, qu'il existe un obstacle artériel aigu, ou une thrombose veineuse. Bien souvent, aucune lésion causale pédiculaire n'est retrouvée et le mécanisme biologique sous-jacent reste inexpliqué.

- **Infarctus rénaux**

Ceux-ci sont souvent multiples (70 p. 100 des cas) et bilatéraux. Leur diagnostic clinique est difficile. Ils sont, soit corticaux en foyers, soit massifs corticopapillaires. Leur aspect est toujours celui d'un infarctus blanc cerné

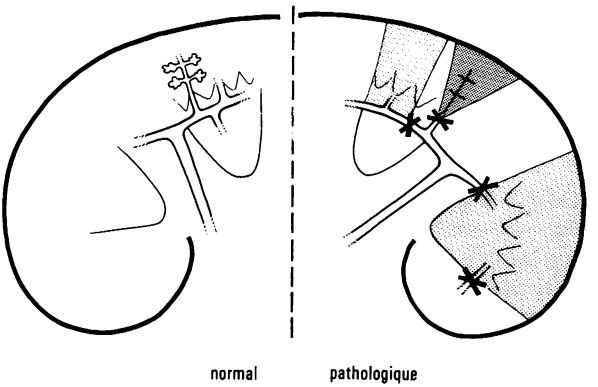


FIG. 58. – *Différents types d'infarctus rénaux selon le siège de l'obstacle vasculaire (organe à vascularisation de type terminal).*

par une limite nette congestive et inflammatoire. Leur évolution se fait souvent vers la momification du territoire, qui est exclu par une pseudo-capsule bordée par la réaction inflammatoire périphérique. Leur pathogénie est une obstruction vasculaire aiguë, ou plus souvent la conséquence tissulaire d'à-coups hémodynamiques généraux survenant sur un système artériel rénal lésé. La nécrose corticale bilatérale des états de choc a une pathogénie similaire (fig. 58).

– **Les autres infarctus** sont multiples, mais plus rares. *Les infarctus spléniques* sont particuliers. Ils donnent un syndrome douloureux aigu brutal de l'hypocondre gauche. Ils compliquent, généralement, une hémoglobinopathie (drepanocytose, etc.). Le plus souvent ils sont hémorragiques, parfois ils peuvent être blancs. *Les infarctus hépatiques* sont généralement de découverte autopsique, au décours d'un syndrome de choc avec infarctus multiviscéraux. Ils sont plus souvent hémorragiques que blancs. Leur pathogénie est imprécise. *Les infarctus osseux* sont rares (exemple : dépanocytose).

Hémorragie

L'hémorragie est tout écoulement de sang, en dehors des cavités vasculaires. Ce phénomène peut réaliser différents tableaux selon les causes.

Principaux tableaux cliniques

– **L'hémorragie externe** correspond à une effraction de la paroi vasculaire et du revêtement épithélial. Son abondance est variable, selon le volume du

vaisseau en cause et la quantité de sang perdu. Par exemple, une plaie artérielle fémorale est gravissime et nécessite une compression locale d'urgence. Une épistaxis antérieure, par contre, correspond à une lésion capillaire de la tâche vasculaire de la partie antérieure du septum nasal et s'arrête spontanément dans les délais d'un temps de saignement. Une hémorragie veineuse sur varices ne s'arrête qu'en surélevant la jambe.

– **L'hémorragie interne** : elle peut être de deux types. Quand elle est *intratissulaire*, elle infiltre et dissèque le tissu en cause, jusqu'à ce que la contrepression locale équilibre la pression artérielle ou veineuse, selon le cas. Cette résistance tissulaire est variable et les espaces de clivage anatomique et le tissu sous-cutané sont peu résistants. Il faut distinguer les ecchymoses, qui sont une infiltration hémorragique du tissu et les hématomes qui correspondent à la formation d'un caillot sanguin dans une cavité néoformée. Les hémorragies *intracavitaires* posent des problèmes différents. Dans les séreuses, il n'y a pas ou peu d'hémostase spontanée. Dans les conduits digestif, génital, aérien, cette hémostase peut être insuffisante. Les hémorragies sont souvent abondantes et sont d'autant plus graves qu'elles sont, soit profondes et de révélation différée (exemple : extériorisation tardive d'une hémorragie digestive), soit incontrôlables (exemple : hémoptysie massive).

Principales causes

Les causes traumatiques sont bien connues (plaies, fractures, contusions, ponctions artérielles ou veineuses, hépatiques ou rénales). Les causes non traumatiques correspondent à de multiples entités anatomocliniques. Elles peuvent être dues à des anomalies du contenant ou du contenu.

– **Anomalies des cavités vasculaires**

Le cœur peut être le siège d'une rupture intrapéricardique à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. L'atteinte artérielle est plus complexe. Souvent, il existe un anévrysme pré-existant, qui se rompt, qu'il soit congénital (exemple : artères cérébrales) ou athéromateux (exemple : aorte abdominale). Parfois, l'artère est atteinte dans une ulcération gastrique. Dans le cas des infarctus hémorragiques, les lésions artérielles initiales ne supportent pas une revascularisation prématurée. Des lésions capillaires sont retrouvées lors des vascularites allergiques (exemple : purpura rhumatoïde avec dépôt d'I.g.A.). Les causes veineuses sont plus rares et entraînent un infarcissement viscéral, en amont d'un obstacle au retour veineux (exemple : rein, mésentère, invaginations intestinales et volvulus intestinaux). Le terme d'apoplexie est réservé aux infiltrations hémorragiques viscérales ou annexielles primitives.

– **Anomalies du contenu**

La thrombopénie en dessous de 50 000/ml entraîne l'apparition d'hémorragies révélées par des lésions de purpura, qui peuvent être pétéchiales (petits foyers arrondis), en vibices (stries) ou ecchymotiques. Les thrombopathies sont plus rares. Certaines anomalies de la coagulation favorisent les hémorra-

gies (hémarthroses des hémophiles) ou une fibrinolyse aiguë secondaire, par exemple, à un cancer de la prostate qui entraîne l'apparition spontanée de grandes zones hémorragiques sous-cutanées en carte de géographie.

Conséquences tissulaires des hémorragies interstitielles

Les histiocytes tissulaires phagocytent les hématies et les digèrent, aboutissant à la constitution de dépôts d'hémosidérine intratissulaires séquellaires. S'il y a eu destruction tissulaire, le processus inflammatoire entre en jeu de façon cyclique.

Choc

Le choc correspond à tout déficit aigu, généralisé d'oxygénation des tissus quelle qu'en soit la cause.

Tableau clinique

Celui-ci est variable, mais associe toujours une chute tensionnelle à des sueurs et à de la pâleur. Sa survenue chez un sujet sans antécédent pathologique, entraîne la faillite de la fonction des viscères nobles dans un ordre déterminé, d'abord le rein (oligoanurie), puis le cerveau (lyse de conscience) et enfin, le cœur (arrêt cardiaque irrécupérable). Cette chronologie peut être modifiée par l'étiologie focale du syndrome (exemple : infarctus du myocarde massif), ou par l'existence de lésions antérieures associées méconnues (exemple : lésion vasculaire rénale avec constitution d'infarctus rénaux, ou artérite avec ischémie aiguë d'un membre inférieur).

Causes

Elles sont multiples et sont regroupées en trois grands types :

– Soit il y a **chute du débit cardiaque** : cette inefficacité cardiaque peut avoir plusieurs causes. Il peut s'agir d'une embolie pulmonaire massive, véritable obstacle d'amont, « desamorçant » la pompe. Dans d'autre cas, il y a une inefficacité de la fonction contractile, qu'il s'agisse d'un épanchement péricardique aigu compressif (tamponnade), d'une destruction massive du myocarde (plus de 40 p. 100, choc cardiogénique), ou d'une rupture myocardique, que celle-ci soit d'un pilier de la valve mitrale donnant une insuffisance mitrale aiguë ou plus rarement du septum interventriculaire.

– Soit, il y a **inefficacité du débit cardiaque** par redistribution hémodynamique périphérique. Le mécanisme intime de celle-ci, n'est pas complètement élucidé. Il semble associer une augmentation de la perméabilité capillaire avec fuite protéique interstitielle à l'ouverture simultanée de territoires capillaires, dont la capacité est supérieure à la volémie, aboutissant

à un stockage périphérique sanguin. Les causes en sont multiples, mais les chocs septiques viennent en premier, notamment, au cours des septicémies à germes Gram- ou à anaérobies. Il faut en rapprocher les chocs complexes des polytraumatisés, des écrasements (Crush), des sujets gelés et des grands brûlés.

– Soit, il y a **perte volémique** massive par hémorragie externe ou interne non compensé (exemple : hémorragie externe par plaie fémorale, hémorragie interne par rupture d'anévrysme aortique ou par rupture traumatique de la rate).

Conséquences anatomiques

En dehors des lésions focales causales (exemple : infarctus du myocarde massif ou rompu, embolie pulmonaire massive, porte d'entrée suppurée d'une infection à gram-), il existe des lésions diffuses secondaires non spécifiques. Au niveau des muqueuses digestives (œsophage et estomac) il peut s'agir d'une simple congestion avec pétéchies ou d'ulcérations aiguës principalement du premier duodénum. Ces ulcères de stress sont superficiels à l'emporte-pièce et saillent dans la lumière digestive. La pâleur des viscères, qui ont parfois un piqueté hémorragique, contraste avec la congestion capillaire focale retrouvée histologiquement (exemple : rein, congestion glomérulaire élective, poumon, congestion des septa alvéolaires). Le foie est souvent le siège d'une nécrose centrolobulaire aiguë (pseudo-foie cardiaque). Il existe, de même, des petits foyers de nécrose myocardique sous-endocardique.

Pathogénie

La pathogénie de ces lésions est très mal connue. Le traitement de l'état de choc, en dehors de celui de sa cause, est toujours symptomatique, adapté selon les constantes biologiques.

Pathologie du vieillissement

Le vieillissement est caractérisé par un déclin progessif des facultés de l'individu à s'adapter aux agressions extérieures. Celui-ci se traduit physiologiquement par une difficulté à maintenir l'homéostasie des grands systèmes fonctionnels de l'organisme, dont les plus atteints sont : le système nerveux, le revêtement cutané, l'appareil locomoteur, l'appareil circulatoire et les défenses immunitaires. Il s'y ajoute l'accumulation de lésions pathologiques intercurrentes infectieuses ou tumorales, qui vont, éventuellement, amputer la réserve fonctionnelle d'un viscère, aboutissant à sa défaillance.

Principales lésions anatomocliniques

– Système nerveux central

Anatomiquement, il existe une perte neuronale liée à l'âge, qui n'est pas diffuse, mais prédomine dans certains territoires, comme le locus ceruleus ou la perte voisine 30 p. 100 après 65 ans. Or, il s'agit d'un des centres de contrôles du comportement. Par ailleurs, d'autres pathologies considérées comme liées à l'âge se sont avérées avoir un substratum, soit biochimique, soit infectieux. La maladie de Parkinson longtemps considérée comme due à une lésion des noyaux pigmentés de la base, s'est avérée être liée à une diminution locale de la dopamine, correspondant donc à une pathologie de la neurotransmission. De même, la démence sénile de type Alzheimer a été considérée comme liée à des lésions d'apparition progressive, qui sont, d'une part, des dépôts microscopiques d'une substance inerte (plaques séniles) qui se sont avérées être de la substance amyloïde, et d'autre part, à des dépôts filamenteux dans le cytoplasme des neurones. Il a été récemment découvert qu'il existait un déficit local en acétylcholinetransférase et des pathologies similaires sont observées au cours des infections à virus lent. Ce dernier fait pose donc le problème d'une cause infectieuse particulière surajoutée.

– Revêtement cutané

Les modifications observées doivent être analysées en tenant compte des variations topographiques d'exposition aux agressions extérieures. Il apparaît ainsi que les rides sont liées à l'environnement, et prédominent sur les surfaces découvertes et sont directement liées à l'exposition solaire. Il existe, de même, une atrophie épidermique dans les régions exposées à la lumière, mais celle-ci n'est pas retrouvée dans les autres territoires. Le nombre des mélanocytes diminue d'environ 11 p. 100 par décennie et les cheveux deviennent blancs. Le collagène dermique est moins soluble plus rigide et moins abondant. Les fibres élastiques sont irrégulières et se chargent en lipides. La substance fondamentale comporte des protéoglycanes modifiés. Les annexes cutanées se raréfient et il y a une perte pilaire. Des lentigos et des verrues séborrhéiques apparaissent. Le lentigo correspond morphologiquement à une prolifération de l'assise basale de l'épiderme atrophique, formant de petites digitations hyperpigmentées. La verrue séborrhéique est un élément focal, saillant, fait d'une prolifération bénigne du derme papillaire et de l'épiderme, aboutissant à l'accumulation en surface de squames de kératine. La cause de ces lésions reste imprécisée.

– Appareil locomoteur

Celui-ci est atteint préférentiellement, soit au niveau du squelette, soit au niveau des articulations. Le tissu osseux est vivant et résulte d'un équilibre permanent entre les phénomènes de construction et de destruction. Dès l'âge de 40-50 ans, la masse squelettique de l'adulte commence à diminuer (ostéoporose), et ce, plus rapidement chez les femmes après la ménopause. Cette

évolution est plus rapide pour certains os : métacarpe, col fémoral, vertèbres, que pour d'autres. Ce phénomène favorise donc la survenue de fractures traumatiques. La biopsie iliaque est la seule utile au diagnostic.

Morphologiquement, il y a une raréfaction des travées osseuses des os atteints. Les études dynamiques ont révélé une synthèse osseuse normale, ce qui amène donc à conclure qu'il s'agit d'un phénomène de destruction exagéré. Le contrôle biologique du processus est mal compris et une vie sédentaire avec peu d'exercice musculaire aggrave l'ostéoporose. *Les articulations* sont le siège de lésions d'arthrose chez plus de 85 p. 100 des gens de plus de 70 ans. Ce processus correspond morphologiquement à un remodelage du cartilage articulaire, qui diminue d'épaisseur, se désorganise et prolifère sur les berges de l'articulation. Ce phénomène est révélé par le fait que les chondrocytes sont groupés en amas et non plus séparés les uns des autres. Il s'y associe une élaboration osseuse périphérique secondaire (ostéophytes). Les études dynamiques ont mis en évidence qu'il s'agissait d'un processus actif de remodelage aboutissant à la formation d'une masse cartilagineuse réduite et inadéquate. Ce phénomène peut être déclenché précocement et accéléré par les microtraumatismes locaux répétés.

– Appareil circulatoire

Les lésions les plus manifestes sont celles qui atteignent les artères et le cœur. *Les artères* sont le siège d'un épaississement lent et progressif de leur intima, lié à la migration intimale des fibres musculaires lésées de la média. Il s'y associe une accumulation locale progressive de phospholipides (dus au métabolisme local) et de cholestérides (d'origine sanguine) dans les cellules musculaires de la média. Cet ensemble accroît la rigidité vasculaire, aboutissant à des artères allongées et sinueuses. L'atteinte *cardiaque* correspond à une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire avec une réduction de l'adaptation à l'effort. Il n'y a pas de lésion anatomique simple correspondante et de multiples facteurs sont en cause. Il peut s'agir d'un défaut de réaction aux médiateurs chimiques ou d'une anomalie myocardique. Il est toujours très difficile de faire la part des lésions dues au vieillissement, par rapport à celles dues à une insuffisance coronarienne. Un point particulier est qu'il existe une accumulation progressive de lipofuscines dans les cellules myocardiques avec l'âge. Il n'y a pas de corrélation pathologique connue et ce même pigment s'accumule également dans le foie et dans les neurones. Son rôle et son origine (résidus d'oxydation des lipides membranaires) restent discutés. Plus rarement, il y a formation de dépôts amyloïdes dans les parois des artères coronaires intramyocardiques.

– Défenses immunitaires

Le déclin de celles-ci avec l'âge a été initialement démontré morphologiquement. Le thymus humain involue à partir de la puberté et sa masse diminue régulièrement au cours des années ultérieures. Les ganglions lymphatiques et

la rate, par contre, ne subissent pas la même involution, mais possèdent moins de centres germinatifs. Le taux des lymphocytes circulants diminue préférentiellement aux dépens des lymphocytes T ainsi que les fonctions immunitaires cutanées habituelles (streptokinase, candidine, etc.). Ce dernier phénomène concerne autant les sensibilisations anciennes que les récentes. Les tests de prolifération cellulaire *in vitro* par stimulation par des lectines et le taux d'hormone thymique circulante sont diminués. Il y a également une baisse des anticorps circulants. Le mécanisme de ce déclin réside pour 90 p. 100 dans des altérations cellulaires et pour 10 p. 100 dans des modifications de l'environnement. Ces phénomènes ont été rapprochés du fait que les sujets âgés font plus facilement des maladies infectieuses, des maladies auto-immunes et des cancers. Les maladies infectieuses sont plus fréquentes, plus graves et plus prolongées chez les sujets âgés. Le cas de la grippe, qui peut être mortelle chez eux par surinfection bactérienne, est un exemple bien connu. La plus grande fréquence des maladies auto-immunes évoque, de par son mécanisme même, un lien avec un déficit des défenses immunitaires. Les cancers sont plus fréquents chez les sujets âgés. Cet ensemble de faits amène à se poser le problème de la relation exacte entre la baisse des défenses immunitaires observée, qui ne comporte pas de déficit majeur démontrable, et l'éclosion de ces pathologies intercurrentes qui peuvent être favorisées par un déficit immunitaire relatif mais celui-ci est ni inéluctable, ni prévisible.

Principales bases pathogéniques

– **La durée de vie humaine** est une donnée fixe de l'espèce et ne peut guère dépasser cent ans. Cette barrière inexorable reste statistiquement stable, malgré les progrès médicaux. Il est apparu que l'espérance de vie d'un individu donné avait augmenté grâce aux progrès thérapeutiques et qu'il fallait dissocier, d'une part les phénomènes d'apparition lente liés au vieillissement, et d'autre part, les phénomènes pathologiques surajoutés, qui sont parfois plus fréquents chez le sujet âgé, mais ont une évolution indépendante du vieillissement. Il en résulte qu'une meilleure prévention de ceux-ci aménera une amélioration de la condition physique des sujets âgés, leur permettant d'atteindre le terme de leur vie dans de bonnes conditions.

– **Le vieillissement tissulaire** est un phénomène physiologique très marqué dans tous les tissus à renouvellement rapide. Les cellules engagées dans un processus très différencié meurent (exemples : éléments sanguins, épithélium de revêtement, etc.). Seules, les éléments âgés sont éliminés, car ils sont reconnus comme tels par l'organisme, exemple : macrophages détruisant les hématies âgées marquées par des auto-anticorps physiologiques (I.g.G. antihématies). La permanence de ces tissus est assurée grâce à des cellules souches qui peuvent, soit se diviser de façon logarithmique par multiplications successives symétriques, soit se diviser de façon asymétrique laissant d'une part, une cellule souche de réserve et d'autre part, une cellule capable de

se multiplier. La régulation de ces phénomènes reste hypothétique et inexplorée. Le cas des tissus à très faible taux de renouvellement ou à taux de renouvellement présumé nul (neurones) est encore plus complexe, car ces cellules survivent très longtemps. Un autre cas particulier est celui des gamètes, dont la fécondation réinduit toute la programmation d'évolution d'un individu.

– **Le vieillissement cellulaire** a été étudié principalement pour les fibroblastes. Il est apparu que l'expérience de Carrel, qui avait fait survivre 34 ans des fibroblastes de poule, était faussée par le fait que le milieu nutritif était régulièrement réenrichi par un extrait embryonnaire de poulet susceptible d'introduire de nouveaux fibroblastes dans la culture. Depuis les expériences de Hayflick, il est admis, car vérifié par de multiples équipes, que les fibroblastes humains normaux sont susceptibles de subir 50 passages d'une culture à une autre, puis qu'à cette limite, ils dégénèrent et meurent. Ce phénomène est lié au vieillissement du sujet, car plus le donneur est âgé, moins le nombre de passages obtenus est grand. Curieusement, le nombre de passages des fibroblastes est spécifique d'espèce et se corrèle avec la durée de vie du donneur (tortues des Galapagos, 90 à 125 passages pour une durée de vie de 175 ans, souris 14 à 28 passages pour une durée de vie de 3 ans et demi). La cause de ce phénomène est intranucléaire, ainsi que l'ont démontré les expériences de transplantation des noyaux des cellules âgées dans des cytoplasmes de cellules jeunes.

Théories du vieillissement

Celles-ci sont multiples et varient selon les connaissances acquises.

– **L'accumulation d'erreurs cellulaires de codage** est la plus ancienne et correspond au phénomène d'usure des systèmes d'enclenchement de la traduction des gènes. Cependant, elle n'explique pas la durée de vie spécifique d'espèce.

– **L'impossibilité de réparer** les destructions cellulaires, notamment, nucléaires (endonucléases) est plus récente et aboutit, obligatoirement, pour un type de système donné, à une même espérance de vie, par analogie avec les phénomènes observés dans l'industrie automobile par exemple.

– **L'existence d'un programme final d'autodestruction** faisant suite à l'exécution d'une séquence de programmes pré-enregistrés tient compte des acquisitions récentes en informatique et expliquerait mieux les variations d'espèce.

– **Dans aucun des cas** il n'est fait allusion aux interactions hormonales, avec les acides nucléiques, ni même au rôle des histones dans leur métabolisme. Ce domaine reste donc encore très ouvert à de nouvelles conceptions. Le potentiel évolutif des gamètes après fécondation est un exemple de notre ignorance dans ce domaine.

Cas particuliers

Deux cas particuliers se traduisent par un vieillissement anormal et prématuré.

- **La progeria** touche des enfants qui étaient apparemment normaux au départ. Il apparaît lors de la croissance une calvitie avec une perte du pannicule adipeux, des rigidités articulaires et une atrophie cutanée. Le développement nerveux est normal, ainsi que les fonctions endocrines. Des lésions d'athérosclérose apparaissent précocément et entrainent la mort entre 7 et 27 ans.

- **Le syndrome de Werner**, pour sa part, est d'apparition plus tardive chez l'adulte. Il est autosomique récessif et associe un vieillissement prématuré avec cataracte, ostéoporose et manifestations endocrines. Celles-ci sont la coœxistence d'un carcinome papillaire de la thyroïde, d'un diabète et d'une atrophie gonadique.

3e partie

Pathologie tumorale

Généralités sur les tumeurs

Le terme de tumeur est macroscopique et signifie masse tissulaire identifiable par rapport au tissu avoisinant. Ces masses peuvent être classées en pseudo-tumeurs, tumeurs bénignes et tumeurs malignes selon leur pathogénie et leur comportement. Cette classification anatomoclinique est le fruit de la compilation de l'expérience acquise et elle est basée sur un raisonnement analogique. Celui-ci découle du fait dû à l'observation médicale que deux tumeurs humaines similaires (car jamais totalement superposables) ont un même type d'évolution. Il a abouti à une nomenclature des tumeurs selon leur tissu d'origine et selon leur comportement. Celles-ci sont répertoriées dans de véritables catalogues spécialisés régulièrement mis à jour selon l'évolution des connaissances. Seules les entités anatomocliniques les plus fréquentes et/ou les mieux individualisées sont à mémoriser par les étudiants en médecine. Les autres restent l'affaire de spécialistes, car leur connaissance n'est acquise que progressivement par l'expérience, parfois d'une vie, ce qui explique l'importance d'un entraînement médical prolongé.

Tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes sont définies par des critères anatomocliniques, associant le fait que la lésion est bien limitée, qu'elle a une évolution purement locale lente et qu'elle n'a aucune tendance à l'involution spontanée, quelle qu'en soit la cause. La corrélation anatomoclinique a permis de définir ainsi de multiples entités et leur comparaison a fait découvrir certaines règles d'or-

ganisation de ces tumeurs. Par exemple, les tumeurs épithéliales comportent un agencement régulier dit « organoïde » respectant les rapports normaux des cellules épithéliales avec le tissu conjonctif avoisinant. (Ce critère n'est pas valable pour les tumeurs conjonctives). De plus, ces tumeurs sont bien limitées et n'envahissent pas les structures de voisinage qu'elles refoulent. Il n'y a pas d'évidence de prolifération cellulaire majeure (mitoses rares) et les cellules sont bien différenciées (il n'y a pas de monstruosités nucléaires notamment).

Principaux aspects macroscopiques

Les *tumeurs épithéliales bénignes saillantes* ont des noms différents selon les localisations. Les polypes sont des formations arrondies, sessiles, ou pédiculées endocavitaires et se développent sur les muqueuses digestives ou endométriales. Les papillomes sont retrouvés sur le revêtement cutané, l'urothélium et l'épithélium des voies aériennes. Le terme de papillome inversé correspond à des invaginations épithéliales dans le tissu conjonctif sous épithélial (fosses nasales, tube digestif, vessie). Les condylomes siègent sur les muqueuses malpighiennes. Les *tumeurs épithéliales kystiques* sont également multiples. Les kystes simples comportent une cavité unique bordée par un épithélium. Ils sont à différencier des pseudokystes, qui sont des cavités à paroi conjonctive pure sans bordure épithéliale. Les cystadénomes correspondent à de multiples cavités kystiques emboîtées les unes dans les autres. Les *tumeurs bénignes pleines* sont dénommées selon le type cellulaire constituant. Certaines lésions peuvent être multitissulaires. Le terme d'hamartome est réservé aux lésions pluritissulaires développées aux dépens des constituants normaux du tissu en cause.

Principaux cadres anatomocliniques

Ceux-ci peuvent être subdivisés en tumeurs des revêtements épithéliaux, tumeurs des cibles des hormones sexuelles, tumeurs endocrines, tumeurs conjonctives et nerveuses.

Les tumeurs des revêtements épithéliaux

Elles sont multiples et varient selon les localisations. Certaines sont liées à des facteurs d'environnement multiples et complexes, telles les variations du milieu extérieur. Il n'y a pas de relation simple de cause à effet individualisée, où des causes diverses aboutissent aux mêmes lésions. Ces tumeurs sont dénommées suivant l'aspect histopathologique observé.

– **Épithélium malpighien** : celui-ci peut ainsi aboutir à la constitution de différents types de tumeurs bénignes, qui comportent toutes une hyperacanthose avec hyperpapillomatose et hyperkératose.

– **Les papillomes verruqueux** (naevus verruqueux) répondent à la conservation d'une polarisation épidermique avec constitution en superficie d'une couche kératosique. *Les verrues séborrhéiques* comportent une anomalie de la kératinisation, qui se fait dans des puits interlobulaires et aboutit sur les tranches de sections à des pseudokystes épidermiques dans le corps muqueux. D'autres lésions épithéliales ont une cause virale reconnue. C'est le cas des *verrues* qui sont liées aux virus papova. Les verrues digitales sont saillantes et hyperkératosiques. Elles ont l'aspect d'une lésion papillomateuse où il existe des inclusions virales dans la couche d'éléidine. Les verrues plantaires sont dues à un sous-type différent de virus et donnent des lésions enchassées dans la couche cornée qui est beaucoup plus épaisse. Les *papillomes laryngés* récidivants du sujet jeune sont dus à une autre variété de virus papova. Les condylomes du col utérin (papillomes muqueux) sont liés à un autre sous type de virus papova qui donne des cellules vacuolisées (koïlocytes). Le terme de *condylome* est réservé aux lésions papillomateuses des muqueuses. Les condylomes vénériens péri-orificiels (végétations vénériennes ou crêtes de coq) se développent électivement au niveau de la vulve, de l'anus ou du méat urétral et sont également dûs à un type particulier de virus papova. Le molluscum contagiosium est une infection virale cutanée de la face de l'enfant, qui donne un aspect lésionnel bien spécial comportant une évolution cyclique bénigne avec operculation apicale. La prolifération épithéliale aboutit à la formation de masses arrondies (cellules du corps muqueux détachées) appelées corps molluscaires riches en virions (pox virus) matures prêts à être expulsés.

– **Les tumeurs des annexes cutanées.** Celles-ci ont une pathogénie mal connue et sont classées tant selon l'aspect réalisé, que selon le type d'annexe en cause. Les formations kystiques sont présumées dériver des formations pilaires et peuvent correspondre à trois grands cadres lésionnels. Les kystes épidermiques (ou loupes) se développent au niveau du cuir chevelu et ont une bordure épithéliale kératinisée. Les kystes sébacés siègent électivement sur le visage et sur le cou et ont une bordure épithéliale malpighienne non kératinisée. Tous ces kystes peuvent se rompre et entraîner des réactions inflammatoires locales de type réaction à corps étranger sur les débris de kératine. Les kystes malformatifs sont plus rares et siègent sur des zones de soudure épithéliale embryonnaire. Ce sont les kystes de la queue du sourcil et les kystes sacrococcygiens (pilonidal). En fait, ces derniers peuvent être également acquis par défaut d'hygiène locale et sont souvent surinfectés. Une lésion apparentée est le cholestéatome de l'oreille externe, qui correspond au développement kystique du récessus sus-attical du tympan avec accumulation locale de squames de kératine. Les tumeurs sébacées sont exceptionnelles et les naevi sébacés séniles correspondent à une hyperplasie glandulaire focale formant un nodule. Les tumeurs dérivées des glandes sudorales sont multiples et ont une dénomination qui varie selon l'aspect histopathologique (exemples : spiradénome eccrine, hidradénome eccrine ou tubulaire, etc.).

– **Les tumeurs bénignes digestives** sont les **polypes** qui peuvent être subdivisés en malformatifs (hamartomateux) et tumoraux. Les polypes hamartomateux surviennent dans un contexte clinique particulier : polypose juvénile ou syndrome de Peutz Jeghers (lentiginose périorificielle) et ont un aspect particulier. Ils comportent une participation de la musculaire muqueuse qui monte entre les différentes formations lobulées que produit la prolifération muqueuse. Les polypes tumoraux à l'inverse, qu'ils soient uniques ou multiples ou associés à une polypose colique familiale, ne sont constitués que d'une prolifération muqueuse au dessus de la musculaire muqueuse, qui reste dans la base du pédicule. Le terme de polyadénome est dû au fait qu'il y a une prolifération glandulaire. Certains territoires épithéliaux de ces polypes peuvent être mal différenciés et posent le problème de ne pas méconnaître une lésion maligne associée débutante. Il faut donc toujours que leur pied soit analysé, afin d'éviter de manquer une tumeur maligne, associée, infiltrant la musculaire muqueuse. Leur genèse semble liée au micro environnement local, lui-même fonction du régime (défaut d'apport alimentaire de fibres végétales dans les populations occidentales) (fig. 59 b).

Tumeurs des cibles tissulaires des hormones sexuelles

Ces tumeurs ont la particularité de se développer aux dépens de tissus dont la prolifération est soumise à une action endocrine hormonale stéroïdienne. Pour des raisons mal connues, certains groupes cellulaires échappent à cette régulation, que ce soit sans raison apparente ou par perte d'une activité métabolique de transformation des hormones. Les principaux exemples en sont les tumeurs des glandes tubulaires.

– **Les polypes de l'endomètre** se développent aux dépens d'un territoire glandulaire tubulaire simple, qui échappe au contrôle hormonal local et qui évolue pour son propre compte. Il en résulte la formation d'une masse saillante ou pédiculée endoluminale (polype) formée par un tissu endométrial immature formé de glandes droites, parfois kystiques, au sein d'un chorion lâche. *Les léiomyomes utérins* sont un autre type de tumeur, conjonctive fréquente, durant la vie génitale active de la femme. Ils correspondent à une prolifération tumorale bénigne des cellules musculaires, lisses du myomètre. Ces tumeurs possèdent plus de récepteurs œstrogéniques et moins de récepteurs progestéroniques que le myomètre avoisinant. De plus, la mise en évidence des iso-enzymes de la glucose-6-phosphate-deshydrogénase a montré que ces cellules n'exprimaient qu'un seul iso-enzyme.

– **Les adénofibromes du sein** correspondent à l'échappement d'un territoire mammaire (glande tubulaire composée) à son contrôle hormonal. Cette lésion survient électivement après la puberté et avant l'âge de 25 ans. Elle forme une masse arrondie bien limitée, composée de cavités canalaires laminées en un réseau de fentes par des nodules conjonctifs hyperplasiques. L'épithélium de bordure reste régulier, cylindrique, reposant sur une assise de cellules myo-

FIG. 59 a. – *Adénofibrome du sein canalaire (pièce opératoire).*

FIG. 59 b. – *Polyadénome rectal pédiculé (pièce de résection).*

épithéliales (aspect de double couche nucléaire). *Les dystrophies kystiques* (ou mastoses) sont des lésions mammaires de même pathogénie, mais de survenue plus tardive vers la quarantaine. Elles sont souvent bilatérales et forment des nodules composites formés d'un mélange irrégulier de formations canalaires kystiques et de tissu collagène (fibrose). L'épithélium de bordure des kystes est soit normal, soit le siège d'une métaplasie idrosadénoïde (ressemblant aux glandes sudorales) (fig. 59 a).

– **L'adénomyome prostatique** est une lésion de la deuxième partie de la vie de l'homme qui ne se révèle que vers 55 ans, quand il entraîne une symptomatologie d'emprunt urinaire mictionnelle. Il correspond à une prolifération des structures glandulaires prostatiques (tubulaires complexes) périurétrales qui forment une tumeur. Celle-ci conserve la lobulation prostatique malgré l'évolution kystique de certaines glandes, associée à une hyperplasie musculaire lisse. Les dosages ont mis en évidence une augmentation de la concentration locale en dihydrotestostérone, ce qui évoque un mécanisme local de rupture d'équilibre hormonal entre l'action des androgènes et des œstrogènes.

Tumeurs des glandes endocrines

Celles-ci ont une sécrétion hormonale, qui est régulée, d'une part, par un stimulus déclenchant hormonal ou métabolique autre (exemple : calcium) et d'autre part, par une rétroaction de l'hormone, de ses catabolites ou de ses conséquences métaboliques sur ce stimulus. Il en résulte un état permanent d'oscillations, autour d'une valeur d'équilibre moyenne. Toute perturbation de cet équilibre va entraîner des modifications locales glandulaires.

– **Les hyperplasies glandulaires pures** sont rares et surviennent généralement en réponse à une hyperstimulation. Elles donnent une augmentation de volume global de la glande, sans perturbations architecturales et se voient essentiellement au niveau de la surrénale (hyperplasie congénitale par déficit enzymatique) ou des parathyroïdes au cours de l'insuffisance rénale chronique (hypocalcémie).

– **Les hyperplasies nodulaires** (ou adénomateuses) sont, en fait, plus fréquentes. Elles correspondent également à une hyperstimulation de la glande, mais certains territoires de celle-ci subissent un développement privilégié, formant des amas nodulaires de cellules endocrines individualisables au sein du parenchyme avoisinant. La filiation entre ces deux états est probable.

Les goitres correspondent à l'atteinte thyroïdienne et ont des causes multiples. Les goitres hypothyroïdiens familiaux (myxœdème congénital) par anomalie de synthèse ou d'excrétion hormonale donnent un aspect microvésiculaire très dense, avec des anomalies nucléaires faussement inquiétantes et des cellules géantes. Les goitres hypothyroïdiens simples endémiques ou sporadiques prennent un aspect colloïde muqueux. Ils sont composés de

multiples vésicules de grande taille regroupées en nodules adénomateux. Il peut y avoir formation de véritables kystes remaniés inflammatoires.

Le goitre avec hyperthyroïdie de la maladie de Basedow, quelle qu'en soit la cause, est également adénomateux. Il comporte un mélange de grandes vésicules et de petites vésicules à épithélium de bordure cylindrique. Il existe des hyperplasies papillaires de l'épithélium de bordure qui saillent dans la lumière des grandes vésicules et signent l'hyperfonctionnement. Les vacuoles de résorption de la colloïde sont nombreuses. Les nodules adénomateux sont séparés par un stroma conjonctif dense riche en éléments lymphocytaires.

Les surrénales peuvent être le siège d'une hyperplasie nodulaire corticale, que ce soit au cours du syndrome de Cushing ou lors des déficits enzymatiques. L'hyperplasie adénomateuse des *parathyroïdes* est également observée et peut échapper au rétro-contrôle lié à la calcémie.

– **Les adénomes** répondent à la constitution de masses tumorales indépendantes développées au sein du parenchyme endocrinien avoisinant, qu'ils refoulent. Certains sont *non sécrétoires* et ont une pathogénie mal connue. Au niveau de la thyroïde, ils posent le problème difficile des nodules froids et sont un diagnostic différentiel des cancers. Mais leur structure est régulière, sans envahissement capsulaire, ni vasculaire. Parfois, leur caractère froid à la scintigraphie est bien expliqué par une kystisation centrale ou par d'importants foyers de remaniements nécrotiques et inflammatoires. Les adénomes non sécrétants de la surrénale sont de découverte autopsique fréquente. Les adénomes *sécrétants*, à l'inverse, entraînent des manifestations cliniques endocrines. Ces nodules chauds (hyperfixant l'iode radioactif) de la thyroïde donnent souvent des signes d'hyperthyroïdie. Les adénomes surrénaliens sont bien connus comme cause des syndromes de Cushing (hypercorticisme) et de Conn (hyperaldostéronisme). Les adénomes parathyroïdiens sont également fréquents et se révèlent souvent par une lithiase urinaire récidivante (hypercalciurie). Les adénomes hypophysaires chromophobes, cause de syndrome de Cushing ou à prolactine source de pubertés précoces sont également courants. Il est admis d'une façon générale que les adénomes sécrétants inhibent le parenchyme glandulaire avoisinant et qu'ils conservent une sensibilité relative aux stimulus physiologiques de régulation de leur sécrétion. Deux lésions d'aspect différent : hyperplasie adénomateuse et adénome peuvent être le substratum d'une même symptomatologie clinique. Le terme d'adénomatose traduit l'atteinte simultanée ou successive de plusieurs glandes endocrines.

– **Tumeurs du système endocrinien diffus** : celles-ci se développent aux dépens de cellules endocrines dispersées dans les épithéliums : système APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation). Les tumeurs réalisées conservent un aspect endocrine, fait de cellules très régulières, bordées par des vaisseaux et qui contiennent des grains visibles après coloration de

Grimelius ou en ultrastructure. On en rapproche les tumeurs des îlots de Langerhans du pancréas, qui sont composés d'une pluripopulation endocrine.

Les naesidioblastomes sont les adénomes des îlots de Langerhans. Les uns sécrètent de l'insuline et donnent des manifestations d'hypoglycémie, alors que d'autres sécrètent de la gastrine et sont associés à des ulcères digestifs par hypersécrétion acide gastrique (syndrome de Zollinger Ellison). L'hypersécrétion de VIP ou d'autres substances peut entraîner un syndrome diarrhéique avec hypokaliémie et achlorhydrie (syndrome de Verner-Morrison). Le terme de naesidioblastose ne s'applique qu'aux hypoglycémies néonatales par persistance du système d'embryogenèse des cellules des îlots de Langerhans.

Certaines tumeurs ayant les mêmes conséquences sont retrouvées dans la paroi duodénale.

Les tumeurs carcinoïdes bénignes surviennent pour leur part, principalement au niveau de la pointe de l'appendice et n'ont pas de symptomatologie particulière. Il existe une prolifération cordonnale de cellules endocrines à grains, qui est découverte fortuitement sur une pièce d'appendicectomie.

– **Les tumeurs des parenchymes glandulaires** sont les adénomes et les kystes. Au niveau des glandes salivaires, ils sont distingués en adénomes monomorphes (à un seul type de cellules) et pléomorphes ou tumeurs mixtes (à plusieurs types cellulaires : épithélial et myoépithélial). Le pancréas exocrine est le siège des kystes canalaires et de cystadénomes. Il ne faut pas les confondre avec les pseudokystes post-nécrotiques qui n'ont pas de bordure épithéliale. Le foie peut être le siège de lésions kystiques biliaires (fibroadénomatose biliaire), qui s'inscrivent plus souvent dans le cadre d'une maladie polykystique hépatorénale. Il peut également être le siège d'adénomes hépatocytaires. La genèse de ceux-ci est favorisée par la prise d'androgènes ou de contraceptifs oraux. Les lésions rénales peuvent être rapprochées des précédentes. Il existe des adénomes corticaux à cellules riches en grains, pseudo-endocrines, et des kystes rénaux, soit isolés, soit associés à une dysplasie rénale ou à une maladie polykystique.

Les tumeurs conjonctives

Elles sont également nombreuses. Elles se subdivisent en tumeurs des parties molles et en tumeurs osseuses.

– **Les tumeurs des parties molles** peuvent être soit superficielles, soit occuper les coulées conjonctives des membres ou du tronc. Le terme de fibrome est réservé aux tumeurs fibroblastiques pures. Il ne s'applique qu'au fibrome digital récidivant de Reye de l'enfant de moins de 2 ans. Les tumeurs composites ou histiocytofibromes sont plus fréquentes. Elles se rencontrent essentiellement sur la face antérieure de la jambe de la femme jeune. Elles

sont séparées de l'épiderme par une zone saine et comportent une imbrication de cellules fibroblastiques fusiformes et d'histiocytes spumeux. Les lipomes sont des amas nodulaires d'adipocytes et le terme d'angiome regroupe toutes les tumeurs vasculaires. Les lymphangiomes correspondent à une structure de canaux lymphatiques. Les hémangiomes réalisent des structures capillaires. Celles-ci peuvent être apparemment pleines (hémangioendothéliome de l'enfant), normales (hémangiomes capillaires) ou lacunaires (hémangiome caverneux). Les lésions aponévrotiques profondes peuvent former des fasciites nodulaires ou des myosites ossifiantes.

– **Les tumeurs osseuses** posent des problèmes diagnostiques différents selon qu'elles sont ostéolytiques ou ostéocondensantes. Les *lésions ostéolytiques* principales sont les enchondromes, qui prédominent au niveau des doigts. Ils sont formés de lobules cartilagineux. Le chondroblastome est une tumeur cartilagineuse bénigne épiphysaire de l'adolescent. Le fibrome non ossifiant, lui, prédomine sur les os longs des membres et correspond à une accumulation endocavitaire de cellules fibroblastiques, de cellules histiocytaires spumeuses et de pigment ferrique. Les kystes anévrysmaux sont plus rares. Les *lésions ostéocondensantes* sont les ostéochondromes qui se développent à la surface des os et comportent un axe cartilagineux coiffé par un foyer d'ossification enchondrale. Les ostéomes ostéoïdes, pour leur part, surviennent sur les os longs et forment des nodules (nidus) d'os membranaire, développé dans une lacune corticale. L'ostéoblastome n'en est que la variante géante au niveau du rachis.

Les tumeurs nerveuses périphériques

Elles peuvent provenir soit des cellules ganglionnaires, soit des cellules schwanniennes. Les ganglio-neuromes correspondent à une tumeur de cellules ganglionnaires, réalisant un ganglion sympathique anarchique. *Les phéochromocytomes* bénins sont dus à la prolifération des cellules de la médullo-surrénale. Les schwannomes (ou neurinomes) sont des proliférations purement schwanniennes développées en dehors d'un nerf et le refoulant. Les cellules fusiformes, qui constituent cette prolifération sont reconnues sur leur propriété de former des enroulements spiralés et sur le fait que les noyaux s'agencent parallèlement (aspect en palissades). Certaines formes œdémateuses sont d'identification difficile. Les neurofibromes, pour leur part, correspondent à une prolifération globale des éléments conjonctifs de la gaine du nerf. Les tumeurs à cellules granuleuses ou myoblastomes sont apparentées à ce cadre. Elles surviennent électivement au niveau de la langue et des bronches.

Les tumeurs nerveuses bénignes du système nerveux central sont les méningiomes (dure-mère) et les astrocytomes (encéphale).

Problèmes conceptuels des tumeurs bénignes

La genèse des lésions observées

Elle est l'objet de multiples discussions :

– **Les agents causaux** identifiés sont rares. Par exemple, les virus papova peuvent donner toute une gamme de lésions épithéliales selon le sous-type viral en cause, allant des verrues aux condylomes ou aux papillomatoses laryngées. Dans certains cas, un agent viral est suspecté, mais n'est pas démontré. C'est le cas du fibrome digital de Reye qui contient des inclusions cytoplasmiques éosinophiles non virales, proches de celles observées lors du fibrome de shope chez l'animal. Le rôle des agents chimiques exogènes est suspecté pour les revêtements épithéliaux.

– **Les mécanismes pathogéniques** sous-jacents sont également discutés.

1) l'hypothèse d'un *échappement cellulaire* de type tumoral a été évoquée et la démonstration que les léiomyomes utérins n'expriment qu'un des isoenzymes de la glucose-6-phosphate-deshydrogénase chez des sujets hétérozygotes a fait discuter le caractère monoclonal du processus ;

2) l'hypothèse d'un *déficit enzymatique acquis* local serait séduisante dans le cas des tumeurs des cibles tissulaires des hormones sexuelles. Cette hypothèse peut être étendue à la pathologie endocrinienne et aux autres tumeurs bénignes ;

3) l'hypothèse d'une *anomalie de l'embryogenèse* correspond aux hamartomes. Cette hypothèse explique facilement certaines lésions observées dès le jeune âge. C'est le cas des kystes branchiaux et du canal thyréoglosse. Il en va de même de certains hamartofibromes ou de chondromes de révélation précoce. Le problème devient plus difficile lors de la révélation très tardive de la lésion dont il faut alors admettre, soit la croissance extrêmement lente, soit le réveil après une longue période de quiescence. C'est le cas des kystes bronchogéniques du médiastin et des hamartochondromes pulmonaires. La réapparition anormale d'un potentiel de différenciation pluritissulaire similaire à celui de la régénération des membres des amphibiens pourrait également être discutée.

Syndromes associatifs

– **L'atteinte diffuse d'un système tissulaire** a été observée dans de multiples cas et elle est traduite par le suffixe-ose. C'est le cas des polyposes coliques, des chondromatoses squelettiques, des papillomatoses laryngées et des lipomatoses. Dans certains cas, l'atteinte touche plusieurs compartiments tissulaires spécialisés d'un même système. C'est le cas des adénomatoses endocriniennes multiples. Celles-ci ont été subdivisées en plusieurs groupes. Le type I associe une atteinte hypophysaire, parathyroïdienne, surrénalienne

et pancréatique (cette dernière est la cause d'un ulcère gastrique). Le type II A associe un cancer médullaire de la thyroïde à une atteinte parathyroïdienne et médullosurrénalienne (phéochromocytome). Le type II B comporte en plus des éléments précédents des névromes cutanés labiaux et linguaux. Curieusement, dans d'autres cas, les lésions ont une systématisation métamérique. C'est le cas des angiomatoses associant une lésion cutanée métamérique et une localisation du système nerveux central dans le même territoire, comme dans les syndromes de Sturge Weber (encéphalotrigéminé) et de Von Hippel Lindau (rétinien et nerveux). La lymphangiomatose et la lymphangiomyomatose féminine entrent dans ce cadre.

TABLEAU II
Néoplasies endocrines multiples

Lésion	*Type I*	*II (ex II A)*	*III (ex II B)*
Naesidioblastome	+	–	–
Ulcère peptique	+	–	–
Adénome hypophysaire	+	–	–
Adénome parathyroïdien	+	+	±
Adénome surrénalien	±	±	±
Carcinome médullaire de la thyroïde (cellule C)	±	+	+
Phéochromocytome	–	+	+
Névromes muqueux	–	–	+
Syndrome de Marfan	–	–	+

– **L'atteinte simultanée et diffuse de plusieurs systèmes tissulaires** a été également notée par les cliniciens. C'est le cas de la sclérose tubéreuse de Bourneville, qui associe des lésions cérébrales évolutives, des fibromes digitaux et faciaux (faux adénomes sébacés) et des tumeurs bénignes multiples : rhabdomyome cardiaque, angiomyolipome rénal. Il en est de même du syndrome d'Albright, qui associe une dysplasie fibreuse multi-osseuse hémicorporelle, une puberté précoce, des adénomes endocriniens multiples et des taches café au lait cutané. La maladie de Recklinghausen comprend également des taches café au lait cutanées associées à des neurofibromes, des schwannomes et des phéochromocytomes (tumeurs médullosurrénaliennes).

– **Les concepts successifs** de phacomatoses, puis de neurocristopathies correspondent à ces maladies systémiques diffuses à révélation multifocale étagée dans le temps. L'hypothèse histogénétique est qu'il s'agit d'une pathologie des dérivés de la crête neurale. L'hypothèse métabolique est celle d'un déficit d'un même médiateur intermédiaire intracellulaire touchant les cellules l'utilisant lors de leur sécrétion.

TABLEAU III

Critères opposant les tumeurs bénignes et malignes

Tumeur :	*Bénigne*	*Maligne*
Macroscopie		
limites	nettes	infiltrantes
Microscopie		
cellules	bien différenciées	monstrueuses
architecture	organoïde	anarchique
stroma	adapté	inadapté
tissu avoisinant	refoulé	colonisé
Evolution		
persistance	oui	oui
extension locale	lente	rapide
métastases	non	oui
mortelle	exceptionnelle (mal placées)	fréquente

Tumeurs malignes ou cancers

Les tumeurs malignes sont mal limitées et envahissent les tissus avoisinants.

Leur évolution spontanée se fait rapidement et inexorablement vers l'extension même quand la cause a disparu. Elles donnent des métastases (colonies à distance).

L'étude histopathologique confirme le caractère envahissant des tumeurs à l'échelle microscopique et en analyse le mode par continuité ou par migration lymphatique. Le type cellulaire en cause est analysé et classé par comparaison aux tissus normaux. Des critères histopathologiques de malignité adaptés à chaque cas particulier ont été individualisés par la comparaison d'observations de même type. Les critères cellulaires de malignité les plus fréquents sont un rapport nucléo-cytoplasmique élevé de par l'existence d'un volumineux noyau irrégulier. Celui-ci a un contour déformé et contient une chromatine en grosses mottes associée à de multiples nucléoles. Le cytoplasme est proportionnellement peu abondant. L'agencement réciproque des éléments cellulaires permet d'identifier les principales familles lésionnelles. Les carcinomes ou tumeurs épithéliales comportent des cellules jointives à cytoplasme abondant, alors que les sarcomes ou tumeurs conjonctives comprennent des cellules fusiformes ou étoilées, indépendantes ou groupées en faisceaux dont le cytoplasme est rare. Les hématosarcomes, pour leur part, sont formés de cellules rondes, indépendantes, formant, soit des nappes monomorphes, soit des lésions composites, comportant plusieurs types cellulaires imbriqués.

Principaux aspects macroscopiques

Ceux-ci dépendent du siège de la tumeur. Le plus souvent, celle-ci forme une masse infiltrant les tissus avoisinants. Quand elle atteint les interfaces avec le milieu extérieur, elle peut être végétante endoluminale ou même ulcérée en son centre. Sur une section, la tumeur s'avère être souvent blanchâtre, mal limitée, donnant des prolongements étoilés dans le tissu avoisinant. Le centre peut être collagène dur ou nécrotique. Le plus grand diamètre doit toujours être mesuré. Il faut en plus préciser les relations de la tumeur avec le tissu avoisinant. Cette extension locale repose sur une bonne connaissance de l'anatomie, qui va préciser d'une part la localisation exacte de la tumeur dans le viscère, puis apprécier si elle atteint et dépasse la capsule anatomique de ce viscère ou si elle donne des colonies à distance, le long des pédicules vasculonerveux. La connaissance des aires de drainage ganglionnaire est très importante et doit être l'objet d'une étude minutieuse. L'existence de colonies tumorales intraparenchymateuses, à distance du foyer principal, doit être recherchée systématiquement. Cette étude macroscopique est fondamentale et permet de faire des prélèvements systématiques bien orientés, afin d'établir le plus parfaitement possible le bilan d'extension (ou staging) de la tumeur.

Principaux cadres anatomocliniques

Ceux-ci sont subdivisés en *tumeurs solides* regroupant les carcinomes, les tumeurs malignes conjonctives, les lymphomes, les tumeurs nerveuses, les tumeurs embryonnaires, les tumeurs de diagnostic incertain et les *tumeurs liquides* ou leucémies (leucoses).

Carcinomes

Les carcinomes sont des tumeurs malignes épithéliales. Ils peuvent être subdivisés en carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes et tumeurs malignes endocrines, selon le type histopathologique reproduit (fig. 62).

– **Les carcinomes épidermoïdes** ont en commun le fait qu'ils reproduisent, plus ou moins parfaitement, un plan d'organisation rappelant celui de l'épithélium malpighien. Ils comportent une prolifération cellulaire en massifs comportant une assise basale, une différenciation vers un corps muqueux et une maturation kératosique. Ces éléments se développent de façon anarchique et envahissent le tissu avoisinant. Leur fréquence et leur biologie varient suivant leur siège de développement (fig. 60 et 61).

Les carcinomes épidermoïdes cutanés comportent, d'une part les carcinomes développés dans les régions exposées au soleil, qui ont une évolution essentiellement locorégionale, et d'autre part ceux qui se développent autre-

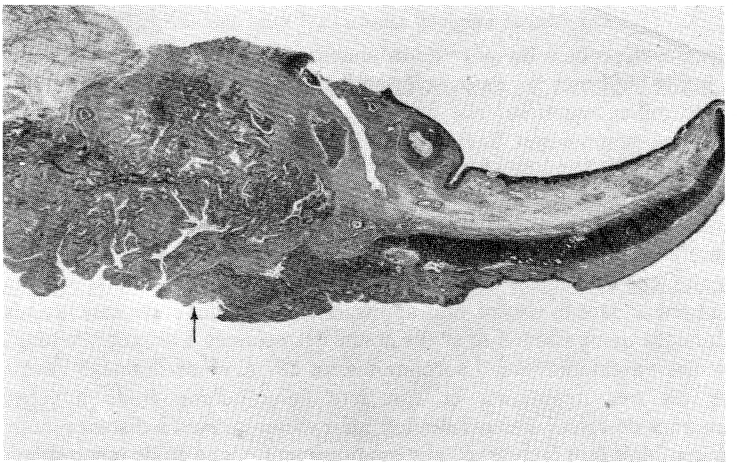


FIG. 60 a. — *Carcinome de la face postérieure de la portion fixe de l'épiglotte envahissant la loge hyothyro-épiglottique (laryngectomie).*

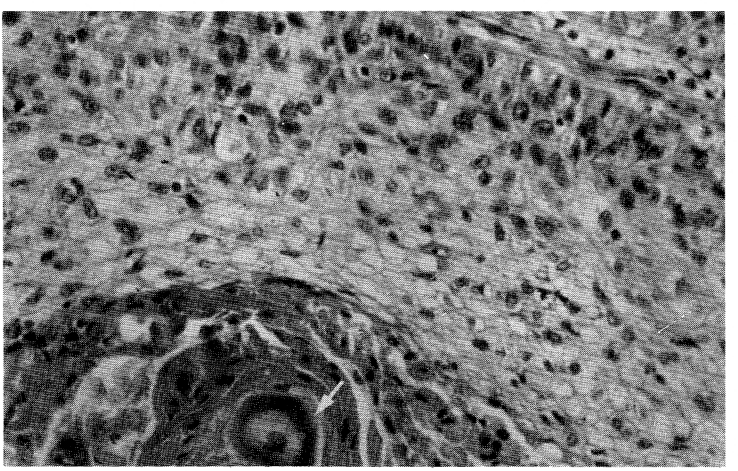


FIG. 60 b. — *Détail de la différenciation malpighienne mature (kératine) d'un massif carcinomateux.*

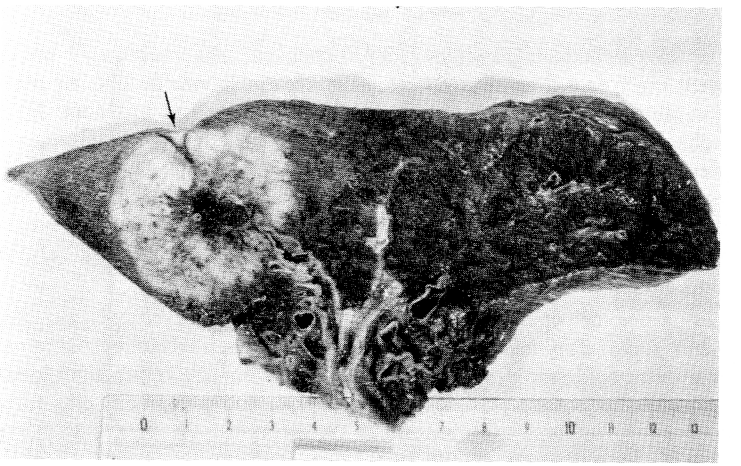


FIG. 61 a. — *Carcinome épidermoïde pulmonaire nodulaire périphérique (lobectomie).*

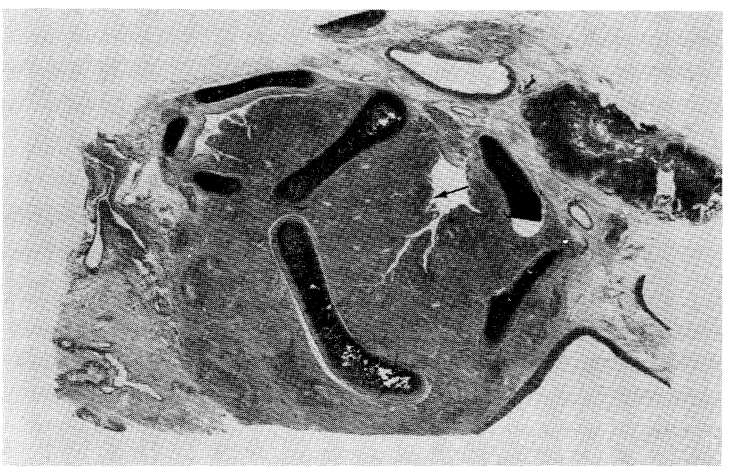


FIG. 61 b. — *Carcinome épidermoïde endo et extrabronchique de la bronche lobaire supérieure (pneumonectomie).*

ment, qui sont plus agressifs et donnent des métastases dans 30 p. 100 des cas.

Les carcinomes épidermoïdes développés sur des muqueuses prennent souvent un aspect à cellules claires, sans kératinisation. Ils ont, en général, une évolution rapide et sont de mauvais pronostic. Les uns sont digestifs œsophagiens et du canal anal, les autres touchent les voies aérodigestives supérieures (langue, sinus piriformes, larynx). Une exception à cette règle est le carcinome épidermoïde lenticulaire des cordes vocales, qui a une évolution lente, longtemps locorégionale. Les carcinomes génitaux ont une évolution moins rapide et atteignent le gland chez l'homme, le col utérin, la vulve et le vagin chez la femme.

Les carcinomes épidermoïdes peuvent également se développer aux dépens *d'autres types d'épithélium.* Les carcinomes bronchogéniques pulmonaires sont souvent épidermoïdes (70 p. 100 des cas), alors que l'épithélium local est cylindrique. Ils ont un mauvais pronostic. Les autres cas sont plus rares et touchent soit l'appareil excréto-urinaire (vessie, rein), soit divers parenchymes (prostate, thyroïde, rein, endomètre).

Dans certains cas particuliers, le carcinome prend un aspect différent, fait d'une prolifération monomorphe d'éléments peu différenciés. Les carcinomes basocellulaires de la peau qui ont une évolution purement locale sont composés de cellules basophiles très régulières, formant des massifs cernés par une lame basale. Ils peuvent même prendre un aspect organoïde avec maturation kératosique brutale de type pilaire. Ils ne donnent pas de métastases. Les *carcinomes dits transitionnels,* par contre, ont une évolution particulièrement grave et rapide et donnent des métastases précoces. Ils se développent électivement au niveau des jonctions entre un épithélium malpighien muqueux et un épithélium cylindrique. C'est le cas du canal anal, des fosses nasales et de certains territoires laryngés. Il existe une grande anarchie d'organisation de la population cellulaire basophile monomorphe. Le *carcinome nasopharyngien* survient chez un sujet jeune et donne une prolifération tumorale épithéliale, peu différenciée régulière, infiltrante pénétrée par des lymphocytes. Les tumeurs papillaires des épithéliums transitionnels (vessie) ont une malignité difficile à apprécier (souvent exprimée en grade), alors que les formes tumorales massives infiltrantes sont d'identification facile.

– **Les adénocarcinomes** sont des proliférations tumorales faites de cellules cylindriques adhérentes, qui tendent à former des structures glandulaires et/ou à développer une éventuelle sécrétion (fig. 63 et 64).

Les adénocarcinomes des épithéliums cylindriques de revêtement et/ou de leurs annexes glandulaires sont fréquents. Certains sont mucosécrétants et d'autres n'ont pas cette propriété. Les adénocarcinomes digestifs prédominent au niveau de l'estomac et du côlon. Au niveau de l'estomac, ils prédominent sur la petite courbure et prennent soit l'aspect original d'un carcinome infiltrant à cellules indépendantes mucosécrétantes (en bague à chaton), soit

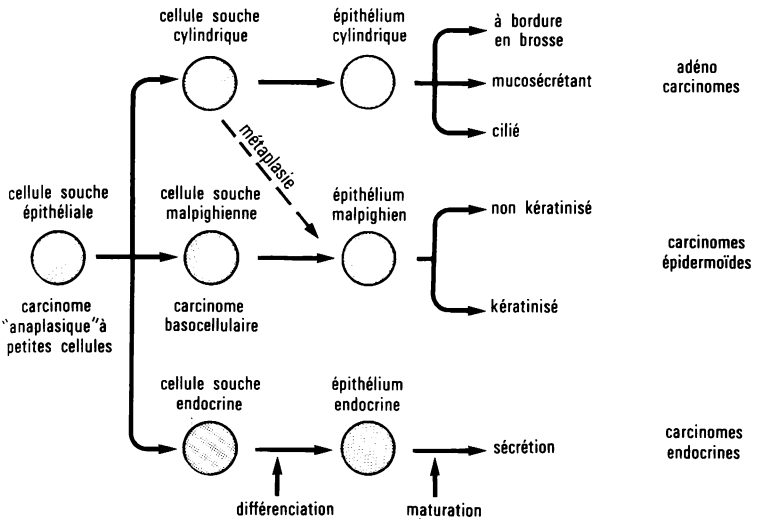


FIG. 62. — *Diagramme de différenciation et de maturation épithéliale avec ses variantes tumorales.*

celui d'un adénocarcinome glandulaire non sécrétant similaire aux cancers coliques, ulcéré, végétant ou mucoérosif. Le côlon est le plus souvent atteint dans sa partie terminale par une masse végétante ourlée, composée de formations glandulaires tumorales. Celles-ci peuvent être tantôt d'aspect lieberkühnien, bordé par des cellules cylindriques fines, à volumineux noyau oblong central, tantôt il existe une mucosécrétion marquée aboutissant à la formation de nappes de mucus et de cellules en bague à chaton. Il existe des formes mixtes lieberkühniennes et mucosécrétantes. Les mêmes aspects lésionnels sont observés au niveau des sinus de la face. Les adénocarcinomes pulmonaires (bronchogéniques, 10 p. 100 des cas) sont souvent composés de cellules claires à cytoplasme abondant. Celles-ci forment, soit des adénocarcinomes nodulaires simples, soit des carcinomes bronchioloalvéolaires, qui tapissent les parois alvéolaires. Les adénocarcinomes ovariens (développés à partir de l'épithélium de surface de l'ovaire) sont souvent papillaires et prédominent au cours de la vie génitale, alors que les adénocarcinomes de l'endomètre ont un aspect glandulaire et surviennent, surtout, après la ménopause.

Les adénocarcinomes des parenchymes glandulaires n'ont généralement pas de sécrétion individualisable. Les adénocarcinomes rénaux prennent souvent un aspect à cellules claires pseudovégétales, alors que ceux du

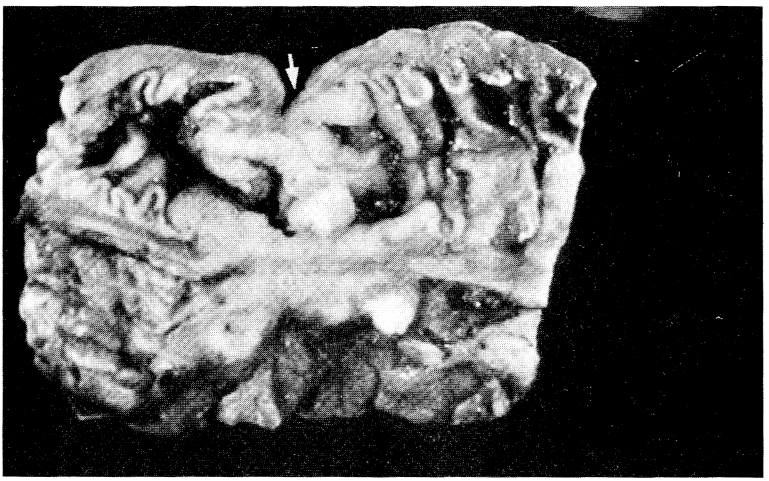


FIG. 63 a. — *Sténose colique en virole due à un adénocarcinome colique à développement circonférentiel, comportant une dépression centrale et un rebord ourlé (colectomie).*

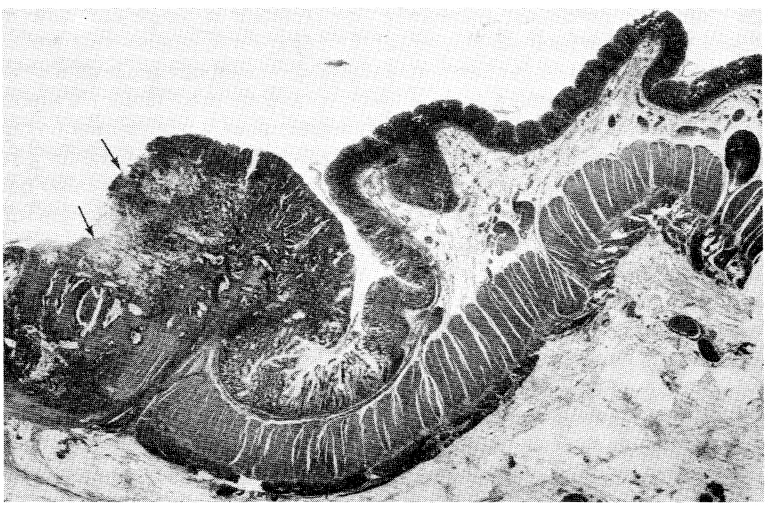


FIG. 63 b. — *Adossement de la muqueuse colique normale à la prolifération tumorale adénocarcinomateuse, qui détruit toute l'épaisseur de la paroi (colectomie).*

pancréas sont souvent peu différenciés, à petites cellules basophiles. Les adénocarcinomes mammaires sont les plus fréquentes des tumeurs du sein et ont un aspect histopathologique variable, indépendamment de leur hormonodépendance. Les adénocarcinomes prostatiques ont, pour leur part, une cytologie très régulière et sont hormonodépendants.

L'association d'un adénocarcinome et d'un carcinome épidermoïde au sein d'une tumeur à double différenciation est fréquente au niveau du poumon. Il existe des adénocarcinomes vésicaux dont l'histogenèse est discutée.

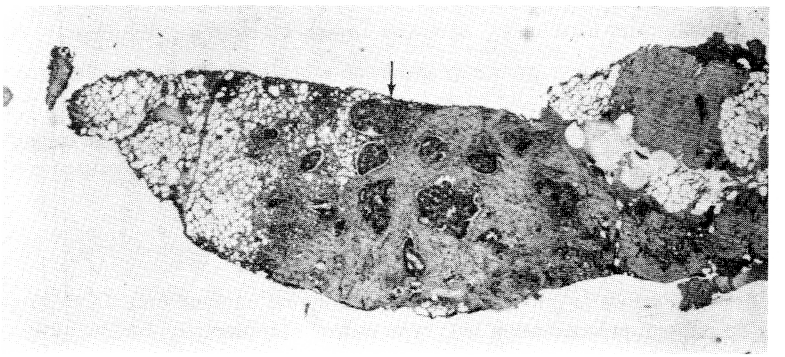


FIG. 64 a. — *Biopsie à l'aiguille d'un adénocarcinome mammaire qui infiltre la graisse.*

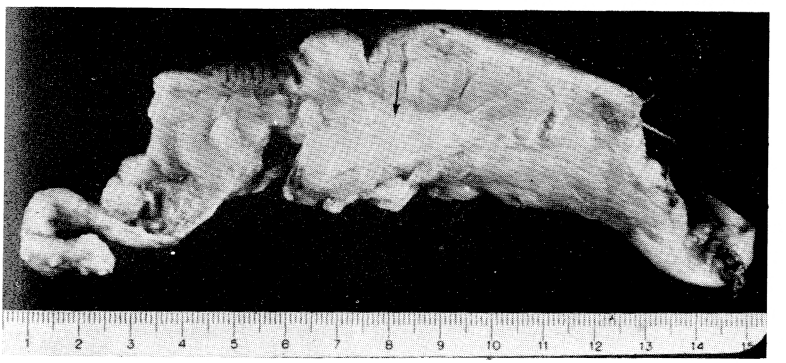


FIG. 64 b. – *Pièce de mammectomie pour carcinome sous aréolaire dur étoilé blanc nacré.*

– **Les carcinomes des glandes endocrines** ont en commun le fait que le caractère malin de la lésion est parfois difficile à apprécier en l'absence de métastases et que les anomalies cytonucléaires n'ont que peu de valeur diagnostique.

Les carcinomes de la thyroïde sont souvent vésiculaires et le diagnostic de malignité repose sur le dépassement capsulaire et l'existence d'un envahissement vasculaire. Ces tumeurs donnent des métastases à distance. Cependant, ceux qui ont des noyaux ayant un aspect en verre dépoli évoluent de façon locorégionale comme les carcinomes papillaires. Ces derniers sont souvent multifocaux et bilatéraux. Ils réalisent des végétations papillaires endocavitaires. Certains surviennent au décours d'une irradiation cervicale de l'enfance. Les carcinomes indifférenciés à cellules indépendantes sont plus rares et envahissent la trachée. Les carcinomes à stroma amyloïde sont, en fait, des tumeurs à cellules C sécrétant la calcitonine.

Les carcinomes des parathyroïdes sont exceptionnels. Ils ont un aspect trabéculaire et donnent une hyperparathyroïdie.

Les corticosurrénalomes donnent des syndromes endocriniens (Cushing). Leur malignité n'est reconnue que sur une invasion locale ou l'existence de métastases.

Les naesidioblastomes malins sécrètent de l'insuline, du glucagon ou d'autres hormones.

Les tumeurs de la granulosa ovarienne donnent un syndrome de virilisme ou de puberté précoce selon leur type et leur sécrétion.

Les hépatocarcinomes sont généralement trabéculaires organoïdes et posent parfois des problèmes de diagnostic différentiel avec les adénomes multiples. Les cholangiocarcinomes, par contre, réalisent une prolifération anarchique des voies biliaires.

Tumeurs conjonctives

Celles-ci sont subdivisées en tumeurs des parties molles et tumeurs osseuses (fig. 65).

– **Les tumeurs des parties molles**

Celles qui concernent le *tissu conjonctif* sous-cutané et les coulées conjonctives des membres et du rétropéritoine sont multiples. Les fibrosarcomes prédominent dans les régions sous-cutanées et sont composés d'une prolifération fibroblastique pure tumorale d'évolution lente. Les histiocytomes malins siègent dans les coulées conjonctives des membres et du rétropéritoine. Ils comportent une prolifération de cellules indépendantes à cytoplasme étoilé ou arrondi, qui peuvent prendre un aspect fibreux ou à cellules géantes. Ils ont une évolution locale lente. Les sarcomes à cellules épithélioïdes en sont des proches parents. Le terme de mésenchymome malin doit être réservé aux proliférations tumorales comportant plus de deux types de différenciation

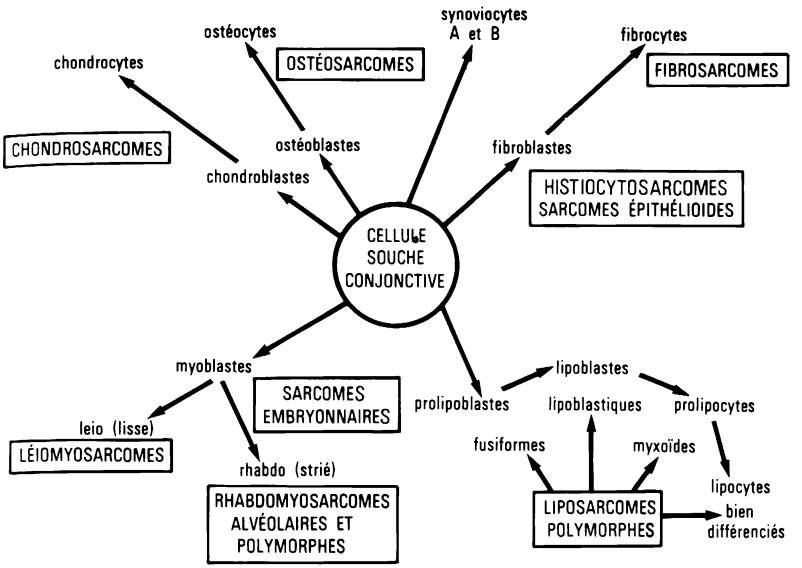


FIG. 65. — *Diagramme expliquant l'origine des tumeurs conjonctives malignes les plus fréquentes.*

tissulaire conjonctive d'aspect malin. Les liposarcomes sont également subdivisés en plusieurs sous-types morphologiques et se développent le long des coulées conjonctives. Ils réalisent une prolifération tumorale stockant des triglycérides dans des vacuoles cytoplasmiques.

Les tumeurs musculaires sont les léiomyosarcomes et les rhabdomyosarcomes. Les *léiomyosarcomes* utérins sont les plus fréquents. Leur diagnostic doit être évoqué devant toute tumeur utérine nécrotique. L'aspect histopathologique parfois ne suffit pas à faire le diagnostic et dans 50 p. 100 des cas, seule l'évolution défavorable confirmera celui-ci. Les *rhabdomyosarcomes* sont polymorphes. Les sarcomes embryonnaires prennent l'aspect de faux bourgeon charnu de la vessie ou d'un orifice auriculaire chez le jeune enfant. Les sarcomes alvéolaires se développent en dehors de toute structure musculaire dans la région cervicale ou les membres. Ils tirent leur appellation d'un artéfact de rétraction, lors de la technique histologique, qui crée des fentes (alvéolaires) bordées par des cellules rondes tumorales.

Seuls les rhabdomyosarcomes de type adulte se développent dans les masses musculaires. Dans tous les cas, la confirmation du type musculaire

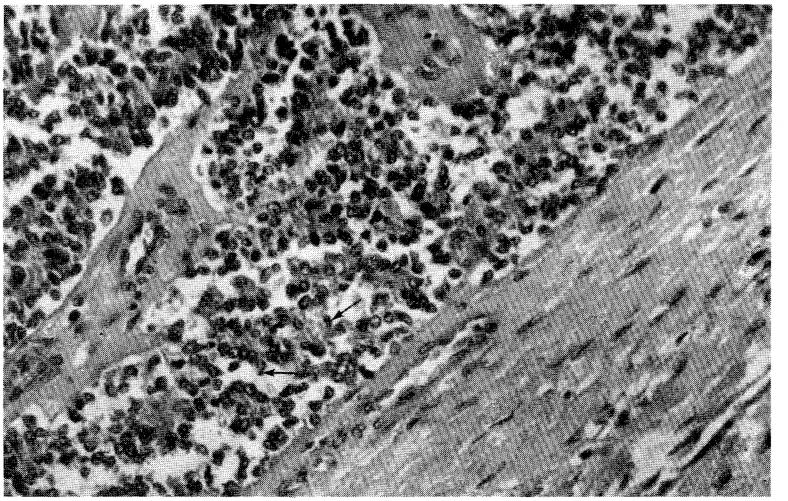


FIG. 66 a. — *Tumeur des parties molles : rhabdomyosarcome alvéolaire à développement inguinal chez un enfant (biopsie).*

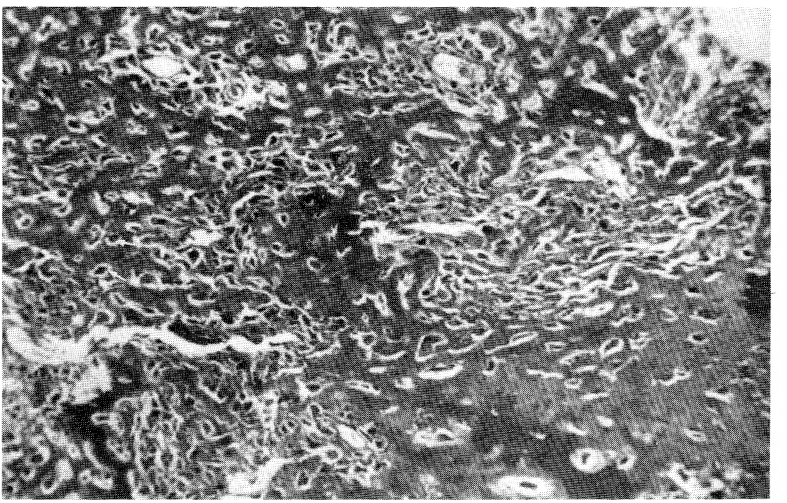


FIG. 66 b. — *Tumeur osseuse. Ostéosarcome ostéogénique (élaborant de la substance ostéoïde) de l'extrémité inférieure du fémur (biopsie).*

des cellules repose sur la mise en évidence d'une double striation et sur la détection immunocytochimique de la myoglobine (fig. 66 a).

Les angiosarcomes sont plus rares et forment des fentes vasculaires anarchiques. La maladie de Kaposi est une variété particulière d'angiosarcome riche en cellules fusiformes et en pigment ferrique. Les tumeurs malignes des séreuses sont les synoviosarcomes et les *mésothéliomes* malins. Ils tendent à former une prolifération tumorale, riche en acide hyaluronique. Celle-ci peut prendre un aspect franchement végétant épithélial en franges ou un aspect purement fusiforme. Il existe fréquemment des formes mixtes avec des fentes épithéliales incluses dans une prolifération tissulaire moins différenciée.

– **Les tumeurs osseuses** sont les chondrosarcomes, les ostéosarcomes, le sarcome d'Ewing et les chordomes.

Les chondrosarcomes réalisent une prolifération tumorale de type cartilagineux, se développant au niveau des ceintures chez l'adulte. Ils sont subdivisés en forme mésenchymateuse, dédifférenciée et extraosseuse.

Les ostéosarcomes ont un développement métaphysaire durant la période de croissance chez l'adolescent (près du genou et loin du coude). Ils peuvent être multifocaux ou même chez l'adulte extrasquelettiques des membres, paraosseux (parostal). Plus rarement, ils compliquent une maladie de Paget ou une radiothérapie. Ils réalisent une prolifération tumorale sarcomateuse, qui élabore un tissu osseux tumoral et anarchique (fig. 66 b).

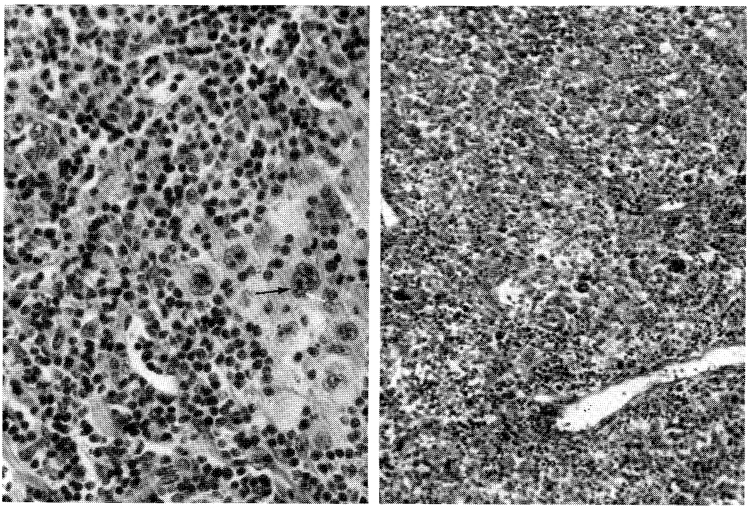
Le sarcome d'Ewing, pour sa part, est une prolifération tumorale engainante périostée, monomorphe, touchant les os longs de l'adolescent et les ceintures.

Les chordomes sont rares, ils surviennent électivement aux deux extrémités du rachis (selle turcique, sacrum) et réalisent une prolifération de cellules tumorales à cytoplasme abondant creusé de vacuoles (physaliphores) qui rappellent les cellules de la notochorde (inducteur vertébral).

Lymphomes

Ils recouvrent au sens large les tumeurs des cellules et organes lymphoïdes et peuvent être subdivisés en lymphomes hodgkiniens, non hodgkiniens, en tumeurs sécrétant des immunoglobulines et en tumeurs des lignées non lymphocytaires (granuleux, mastocytes et histiocytes).

– **Les lymphomes hodgkiniens** sont les plus fréquents et représentent plus de la moitié de ces tumeurs. Ils surviennent électivement aux deux extrémités de la vie, d'une part, chez l'enfant et l'adulte jeune, et, d'autre part, chez les sujets âgés. L'élément histopathologique principal du diagnostic est la mise en évidence de la cellule de Sternberg. Il s'agit typiquement d'une volumineuse cellule binucléée ou plurinucléée dont les noyaux possèdent de volumineux nucléoles. La nature exacte de l'origine de ces cellules est l'objet de



a) b)

FIG. 67 a. — *Cellule de Sternberg binucléée et binucléolée dans un granulome polymorphe (diagnostic de maladie de Hodgkin par biopsie ganglionnaire).*

FIG. 67 b. — *Immunoblastosarcome polymorphe compliquant une maladie de Waldenström. La prolifération lymphocytaire B est très monstrueuse.*

controverses. Elles seraient histiocytaires pour les uns et lymphocytaires transformées pour les autres. Elles contiennent dans leur cytoplasme au moins deux variétés d'immunoglobulines, ce qui est plus en faveur d'une capture que d'une sécrétion. Quatre types histopathologiques sont à distinguer, selon l'aspect lésionnel observé. La forme lymphocytaire prédominante pose un problème diagnostique car les cellules de Sternberg sont rares et peuvent être interfolliculaires ou dans des centres germinatifs en transformation (forme nodulaire). La forme avec sclérose nodulaire répond, principalement, aux localisations médiastinales chez la femme jeune. L'élément dominant est l'existence d'une sclérose annulaire. Les cellules de Sternberg y sont souvent très pâles (lacunaires). La forme granulomateuse comporte une homogénéisation du ganglion avec un mélange de populations cellulaires : cellules de Hodgkin monstrueuses mononucléées, polynucléaires éosinophiles et lymphocytes à différents stades de maturation. Les cellules de Sternberg sont alors nombreuses. Dans la forme avec déplétion lymphoïde, l'aspect tumoral est franc du fait de l'abondance et de la prépondérance des cellules monstrueuses. Cependant, un même aspect peut être observé au cours des lymphomes T pseudo-hodgkiniens, ce qui aboutit à un rétrécissement de ce cadre. Les types histopathologiques correspondent dans l'ordre à des formes d'évolutivité d'autant plus rapide et plus grave qu'il n'y a pas de sclérose nodulaire ou qu'il y a

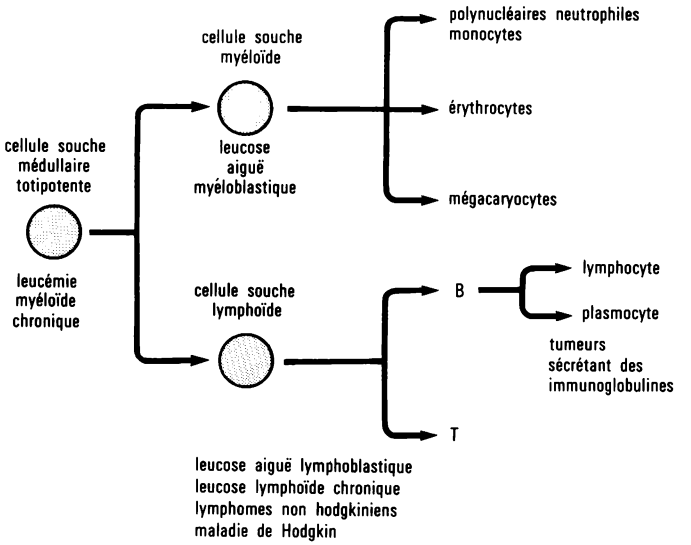


FIG. 68. — *Diagramme des cellules hématopoïétiques et de leurs transformations tumorales.*

déplétion lymphocytaire. Cette maladie est considérée comme évoluant sur un mode d'envahissement ganglionnaire de proche en proche, avec dans la forme grave, des localisations viscérales (fig. 67 a).

– **Les lymphomes non hodgkiniens** sont l'objet d'importants remaniements conceptuels aboutissant à l'isolement de quelques cadres anatomocliniques. Les plus fréquents restent actuellement classés sur leur image morphologique en attendant un typage plus précis. Les formes nodulaires sont exclusivement de type B lymphocytaire et prédominent dans les régions cervicales. Les formes diffuses peuvent être séparées en formes bien différenciées lymphocytaires B (centrocytaires ou centroblastiques) et en formes mal différenciées, qui s'avèrent être de type B dans 60 p. 100 des cas, de type T dans 10 p. 100 des cas et de type nul (c'est-à-dire n'exprimant pas de différenciation) dans 30 p. 100 des cas. Les autres lymphomes sont plus rares, qu'il s'agisse du lymphome de Burkitt, qui est de type B, qu'il soit africain ou européen, du sarcome immunoblastique dont le type n'est pas précisé ou du mycosis fungoïde et du syndrome de Sezary, qui est de type T. En fait, le syndrome de Sezary n'est que la phase leucémique, compliquant l'évolution d'une hématodermie (Mycosis fungoïde). La prolifération lymphocytaire T observée a la propriété de coloniser l'épiderme. La moitié de ces cellules serait des T aide

(« helper »). Ce cadre peut être rapproché des autres leucosarcomatoses, qui associent un lymphome et une leucémie. Un cadre bien connu chez l'enfant et l'adulte jeune est celui des lymphomes T médiastinaux, qui évoluent rapidement vers un envahissement médullaire et une leucémie.

– **Les tumeurs sécrétant des immunoglobulines** ont une place à part du fait de cette sécrétion dosable. Elles surviennent généralement dans la deuxième moitié de la vie et ont une évolution lente.

Les myélomes correspondent à une prolifération plasmocytaire tumorale médullaire aboutissant à la production, soit d'IgG le plus souvent, soit plus rarement d'IgA ou même exceptionnellement d'IgD ou d'IgE. Parfois, il y a formation de plasmocytomes, qui sont des masses nodulaires plasmocytaires tumorales, qui détruisent l'os. Les plasmocytomes des parties molles sont plus rares et peuvent survenir de façon isolée dans les cavités aériennes supérieures ou le poumon. Les myélomes à chaînes légères λ ou κ prennent souvent un aspect de décalcification diffuse et sont d'évolution très rapide. La macroglobulinémie de Waldenström correspond à une prolifération plasmocytaire tumorale ganglionnaire, produisant des IgM, et a une évolution plus lente. Les maladies des chaînes lourdes surviennent électivement chez l'adulte jeune. Quand il s'agit de chaînes γ correspondant à des IgA, il apparaît progressivement une infiltration plasmocytaire du chorion des muqueuses digestives (lymphome méditerranéen) alors que s'il s'agit de chaînes γ correspondant aux IgG l'atteinte est ganglionnaire prédominante (fig. 67 b).

– **Les tumeurs des autres lignées cellulaires et les histiocytoses malignes** : ce dernier cadre est encore mal défini et correspond à une prolifération tumorale diffuse pseudo-inflammatoire d'évolution maligne rapide des cellules phagocytaires mononucléées, qui infiltrent les différents viscères (ou compartiments) qu'elles occupent. Les hématosarcomes à cellules granuleuses ou les mastocytomes sont très rares.

Tumeurs cérébrales malignes

Elles sont rares et d'évolution variable. Leur symptomatologie dépend de leur localisation. Les glioblastomes sont des tumeurs très malignes d'évolution locale rapide, dues à une prolifération astrocytaire anarchique remaniée nécrotique. Les médulloblastomes, pour leur part, surviennent essentiellement dans le cervelet de l'enfant. Ils sont composés d'une population cellulaire monomorphe régulière de type imprécisé. Cette tumeur a la particularité de donner des métastases cérébrales et médullaires. Il est à noter que les tumeurs cérébrales ne donnent pas de métastase extra-encéphalique.

Tumeurs embryonnaires

Elles tirent leur nom du fait qu'elles réalisent une prolifération tumorale maligne d'aspect original. Leur individualisation vient du fait qu'elles peuvent produire des différenciations tissulaires multiples ou ressembler à une étape

embryonnaire anarchique du développement de l'organe. Elles surviennent électivement chez l'enfant.

Le néphroblastome est la plus fréquente et ce terme recouvre toutes les tumeurs rénales malignes du jeune enfant. Certaines sont simples, d'autres complexes. Des tentatives de démembrement de ce groupe sont en cours. L'hépatoblastome est plus rare et son diagnostic repose sur la mise en évidence d'au moins deux composantes cellulaires malignes de type différent, mais imbriquées. Les neuroblastomes, pour leur part, sont des tumeurs du système nerveux sympathique périphérique et donnent une prolifération tumorale monomorphe pseudolymphocytaire s'organisant en rosettes neuroïdes. Cette tumeur a la particularité de sécréter des dérivés des catécholamines. De plus, elle est capable d'évoluer spontanément vers la maturation avec formation de ganglioneuroblastomes et de ganglioneuromes. Le rétinoblastome est une tumeur nerveuse rétinienne rare à transmission héréditaire. Les pneumoblastomes sont exceptionnels. Les sarcomes embryonnaires sont souvent rattachés à ce cadre.

Les tumeurs germinales seront envisagées à part.

Tumeurs de classement difficile

Elles sont multiples.

– **Tumeurs de classement nosologique difficile** : *les naevocarcinomes ou mélanomes malins* sont des tumeurs d'évolution rapide et grave ayant une différenciation mélanocytaire. Les cellules tumorales sont indépendantes et ont un cytoplasme abondant. Elles élaborent un pigment mélanique et se développent électivement dans les zones cutanées exposées à la lumière ou les fosses nasales.

Les carcinomes anaplasiques sont des proliférations très malignes de petites cellules rondes basophiles, très peu différenciées. Leur siège d'élection est le poumon, où ils ont une évolution foudroyante. Leur différenciation neuroendocrine est évoquée sur l'existence de granules sécrétoires, de neurofilaments cytoplasmiques et sur l'existence d'une sécrétion hormonale. Leur nature réelle est encore l'objet de discussions.

Les carcinoïdes malins sont des tumeurs du système endocrinien diffus des épithéliums cylindriques, dont les relations avec la crête neurale sont sujettes à caution (APUD).

– **Tumeurs de diagnostic incertain**

Les bases d'identification des tumeurs sont la mise en évidence d'une différenciation cellulaire ou d'un marqueur biologique de cette différenciation. Certaines tumeurs malignes peu différenciées posent des problèmes d'identification et conduisent à des discussions classiques.

Une tumeur maligne constituée de grandes cellules monstrueuses indépendantes à cytoplasme clair, fait toujours discuter trois possibilités. L'une est

celle d'un carcinome peu différencié, l'autre est celle d'un mélanome malin et la dernière est celle d'un lymphome à grandes cellules. Souvent le litige est tranché sur des arguments de fréquence, ou de mode.

Une tumeur maligne fusiforme peu différenciée fera discuter la forme pseudosarcomateuse à cellules fusiformes des carcinomes, une tumeur conjonctive ou une tumeur de nature nerveuse.

Une tumeur maligne comportant des fentes épithéliales alternant avec une prolifération de cellules fusiformes fera discuter, notamment au niveau d'une séreuse, soit un mésothéliome malin, soit la métastase d'un adénocarcinome.

Un autre type de problème est celui de *la démonstration de la nature primitive de la tumeur*, c'est-à-dire de sa naissance à partir du tissu dans lequel elle est trouvée. L'argument de fréquence d'un type tumoral dans un viscère donné est un argument fondamental associé à une morphologie tumorale compatible. Cependant dans certains cas, des métastases révélatrices peuvent mimer un carcinome primitif. C'est le cas pour l'adénocarcinome bronchogénique et cela a conduit à des excès conceptuels temporaires.

Tumeurs liquides ou leucoses

Celles-ci sont des entités hématologiques. Elles correspondent à une prolifération tumorale d'éléments nés de la moelle hématopoïétique, qui colonisent le sang.

– **Les leucoses myéloïdes**, la leucose myéloïde chronique de l'adulte donne une myélémie sanguine, associée à un blocage de maturation médullaire des lignées en cause. Les leucoses myéloïdes aiguës correspondent, soit à des poussées aiguës (acutisation) de la forme précédente, soit à d'autres entités primitives : leucose myéloblastique, etc.

– **Les leucoses lymphocytaires** : la leucémie lymphoïde chronique du sujet âgé a une évolution lente, prolongée. Elle correspond à de petites cellules lymphocytaires circulantes, le plus souvent B et non stimulables. Il peut survenir des infiltrations viscérales. La leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant, à l'opposé, a une évolution aiguë et peut être de type B (75 p. 100), pré B (2 p. 100), T (20 p. 100) ou à double différenciation T et B (2 p. 100). Elle tend à donner des localisations méningées et testiculaires.

États précancéreux

– **Causes génétiques** : elles sont rares et correspondent à 2 p. 100 des cancers. Le xeroderma pigmentosum est un déficit autosomique récessif des endonucléases qui favorise l'éclosion précoce chez l'enfant de carcinomes cutanés multiples et variés dans les zones découvertes. La polypose colique familiale a une transmission autosomique dominante et aboutit dans tous les cas à des cancers coliques chez l'adulte, ce qui justifie une chirurgie

préventive. Les adénomatoses multiples endocriniennes héréditaires autosomiques récessives peuvent se compliquer de carcinomes médullaires de la thyroïde. Les exostoses héréditaires multiples à transmission autosomique dominante se compliquent dans 20 p. 100 des cas d'une évolution chondrosarcomateuse. La maladie de Recklinghausen est à transmission autosomique dominante et donne, en plus des taches café au lait, des neurofibromes et des schwannomes (neurinomes), des schwannosarcomes et des phéochromocytomes.

– **Causes lésionnelles locales** :

1) *Lésions prétumorales.* Ce sont celles qui se compliquent régulièrement de l'apparition d'une tumeur. Au niveau de la peau, les kératoses solaires (dites séniles, ou actiniques) sont le siège d'une hyperkératose (corne cutanée), et précèdent l'apparition d'un carcinome. Il en est, de même, des lésions arsénicales et de la maladie de Bowen (dyskératose lenticulaire en disque). Au niveau des épithéliums cylindriques, si les adénomes peuvent être associés aux cancers, les lésions papillaires villeuses posent d'emblée le problème de leur malignité potentielle, même s'il n'y a pas d'infiltration. Il en est, de même, des tumeurs papillaires de vessie, développées sur un épithélium transitionnel, dont l'évolution est plus lente. Les lymphadénites angio-immunoblastiques sont considérées comme précédant l'apparition d'un lymphome.

2) *Carcinomes in situ* : ce terme a été créé lors de la découverte de lésions intraépithéliales de l'exocol utérin, qui survenaient environ dix ans avant le pic de fréquence des carcinomes. Il s'agit d'une prolifération anarchique et monstrueuse des cellules épithéliales qui restent limitées en profondeur par leur lame basale et qui ont des limites nettes avec l'épithélium de voisinage. Ces lésions peuvent remonter dans l'endocol, lors d'une métaplasie malpighienne et peuvent y prendre un faux aspect envahissant par colonisation des glandes endocervicales. Les frottis de dépistage systématiques et les colposcopies permettent la détection précoce et le traitement de ces lésions.

Le terme de *dysplasie* a été appliqué aux autres anomalies de maturation de l'épithélium en dehors de toute inflammation. Celles-ci se continuent de façon progressive avec l'épithélium de bordure. La limite entre les deux états est parfois subjective. Le concept de *carcinome in situ* (intraépithélial) a été secondairement étendu à d'autres viscères avec un bien moins bon pronostic. Les aspects de carcinome *in situ* observés en otorhinolaryngologie peuvent être en fait des extensions intramuqueuses d'un carcinome de voisinage. Les carcinomes *in situ* pulmonaires sont dépistés sur la cytologie et affirmés uniquement sur la pièce opératoire. Les carcinomes *in situ* de la vessie évoluent de façon défavorable en moins de trois ans. Le concept a été ultérieurement étendu aux cancers intralobulaires du sein (qui ne dépassent pas la structure du lobule mammaire). Ceux-ci sont souvent multifocaux et bilatéraux. Au niveau des muqueuses cylindriques et de leurs glandes annexes, le concept de *carcinome microscopique intramuqueux* s'est également développé tant au niveau de l'estomac (îlots de cellules en bague à châton dans le

chorion) qu'au niveau du côlon et de l'endomètre. L'exérèse précoce entraîne toujours la guérison. Plus récemment, ce concept de malignité potentielle limitée s'est étendu au tissu lymphoïde et aux tumeurs conjonctives.

– **Causes générales** : la relation entre les déficits immunitaires congénitaux (ataxie télangiectasique, etc.), ou acquis et l'apparition de tumeurs s'est précisée. Les tumeurs qui compliquent ceux-ci sont principalement des hématosarcomes et plus rarement des sarcomes conjonctifs ou osseux. Il n'y a pas de carcinomes. Les associations de tumeurs et les tumeurs multiples sont rares. La maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens peuvent être compliqués lors de leur évolution par l'apparition d'une leucose dans 1 à 18 p. 100 des cas (indépendamment de la thérapeutique). Les carcinomes peuvent être multiples simultanés ou successifs (2 p. 100), associant par exemple, un cancer des voies aérodigestives supérieures et un cancer pulmonaire ou un cancer prostatique et une autre tumeur.

Dépistage du cancer

Celui-ci est basé d'une part sur une bonne éducation de la population qui peut détecter précocément une masse et consulter son médecin. D'autre part, la cytologie exfoliatrice est une méthode simple mais onéreuse à grande échelle de dépistage des tumeurs des cavités naturelles. Les frottis gynécologiques en sont l'exemple le mieux connu et ont permis de découvrir les carcinomes intraépithéliaux. L'étude de l'expectoration des sujets à haut risque a été proposée. Il en va de même de la cytologie urinaire. Une biopsie est toujours indiquée, si elle est possible, pour confirmer le diagnostic (fig. 69).

Classification des tumeurs

Celle-ci est basée, d'une part, sur des règles de nomenclature et d'autre part, sur des données épidémiologiques.

Règles de nomenclature

Les tumeurs sont subdivisées en tumeurs bénignes et tumeurs malignes, selon leur comportement évolutif focal et général. Leur dénomination est ensuite basée sur l'aspect histopathologique qu'elles reproduisent en les comparant aux tissus normaux qui sont considérés comme l'élément de référence.

Les tumeurs bénignes épithéliales sont des papillomes pour les épithéliums malpighiens et des adénomes pour les épithéliums glandulaires. Les tumeurs conjonctives portent le nom du type histologique reproduit suivi du suffixe ome, exemples : lipome, ostéome, etc. Les exceptions à cette règle sont les

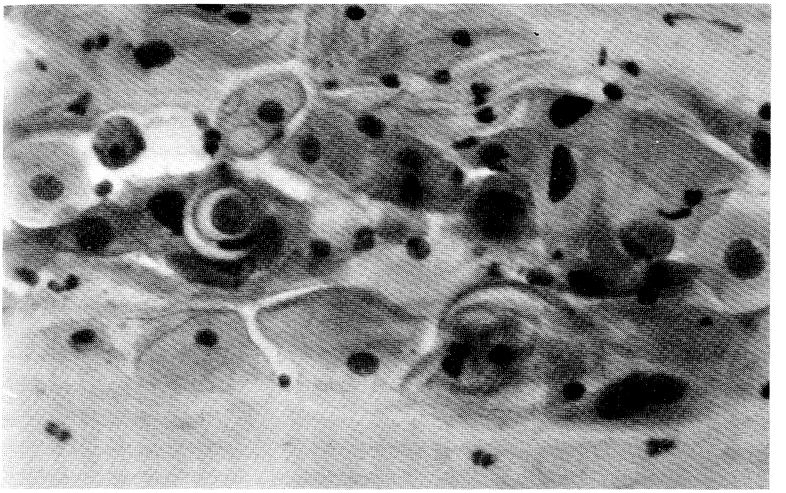


FIG. 69 a. — *Cytologie vaginale de dépistage révélant la présence de cellules carcinomateuses épidermoïdes* (Dr Baviera).

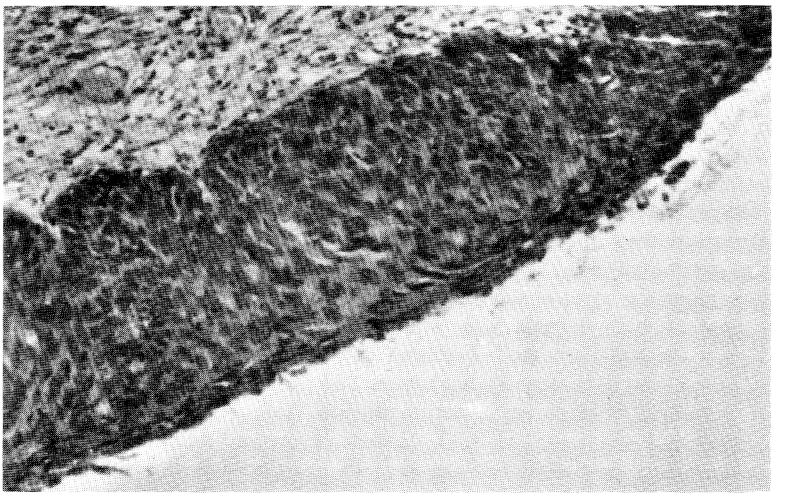


FIG. 69 b. — *Biopsie de col utérin mettant en évidence un carcinome intra-épithélial (in situ)* (Dr Baviera).

lymphomes, les hépatomes, les mélanomes et les séminomes. Les tumeurs nerveuses suivent la même règle de terminologie.

Les tumeurs malignes épithéliales sont des carcinomes (le terme épithélioma a été supplanté par celui de carcinome). Les carcinomes épidermoïdes correspondent aux formes qui réalisent un programme de différenciation malpighienne, alors que celui d'adénocarcinome correspond à une différenciation cylindrique ou glandulaire. Les tumeurs malignes conjonctives sont dénommées par le type tissulaire élaboré auquel est ajouté le suffixe sarcome (exemples : ostéosarcome, chondrosarcome). Les tumeurs des blastèmes embryonnaires sont signalées par le suffixe blastome (exemples : néphroblastome, hépatoblastome). Cette règle comporte des exceptions ostéoblastome, chondroblastome (cellule jeune blastique d'une lignée). Les tumeurs germinales sont désignées par le tissu reproduit, quand elles sont simples, exemples : chorioépithéliome ou par un terme générique, quand elles sont multitissulaires : tératomes (ou dysembryomes) malins.

TABLEAU IV

Mortalité par cancer en pourcentage selon le sexe

(INSERM 1976)

(ceci est à différencier de la morbidité : fréquence réelle des cancers)

	Homme	*Femme*
Poumon + voies aéro-digestives + œsophage	39	6,3
Côlon + rectum	10,8	16
Estomac	8	8,4
Sein	0,3	16,7
Hémolymphatique	6	7
Prostate	9	0
Pancréas	3,5	3,6
Utérus	0	1,8
Vessie	3,4	2,5
Foie + vésicule biliaire	1,5	2,5
Rein	1,8	1,9
Ovaire	0	4,2
Cerveau	1,2	1,2
Peau	0,9	1,5
Os	0,9	0,8
Thyroïde hypophyse	0,2	0,7
Testicule	0,4	0
Intestin grêle	0,1	0,3
Œil	$< 0,1$	0,1
	100 %	100 %

L'ensemble de ces noms est représenté dans un tableau. Le terme anaplasique correspond à une cellule peu différenciée en microscopie optique.

Classification intégrant des données épidémiologiques

Les classifications histopronostiques sont basées, d'une part, sur la corrélation anatomoclinique des cas observés, et d'autre part, sur le raisonnement analogique regroupant ces cas, afin d'en déduire les règles d'évolution d'un type tumoral donné.

– *Le grade* d'une tumeur est son degré de différenciation histopathologique. Il dépend de l'importance et du nombre des anomalies cytonucléaires, de la fréquence des mitoses et du degré de différenciation cytoplasmique de la prolifération cellulaire. Ces données sont de grande valeur pour la majorité des tumeurs épithéliales et conjonctives. Chaque type de tumeur comporte un grading propre, lié à l'étude systématique rétrospective des éléments à valeur pronostique. Lors de certains processus tumoraux évolutifs, il existe paradoxalement peu d'anomalies cytonucléaires. Les grades sont exprimés en chiffres.

– *Le stade* d'une tumeur est son niveau d'extension (d'envahissement) des structures tissulaires normales et il est exprimé en lettres. Il existe des conventions propres à chaque viscère, publiées sous formes de tables de systématisation.

– *La nomenclature* TNM est un bilan anatomoclinique d'extension ou le terme T (tumeur) correspond aux dimensions de la tumeur initiale et à son extension tissulaire. La lettre N dérive du mot anglais node, désignant les ganglions lymphatiques. L'indice N_0 signifie non envahi, alors que N_1 veut dire envahi. La lettre M symbolise les métastases non ganglionnaires et peut être M_0 (pas de métastases) ou M_+ (présence de métastases). Là encore, il existe des tables de systématisation. Le bilan TNM peut être fait à différents niveaux, qui ne coïncident pas toujours. Au niveau clinique, il est basé sur l'examen du malade et les explorations complémentaires. Au niveau radiologiques, il est basé sur des explorations multiples spécifiques. Le chirurgien a ses propres constatations anatomiques, qui peuvent être différentes sur certains points de celles du pathologiste, qui dissèque la pièce et examine des sections histopathologiques. Il en résulte généralement que le stade I ($T_1N_0M_0$) correspond à une tumeur limitée à l'organe d'origine, que le stade II (T_2N_1 M_0) correspond à une tumeur qui a dépassé l'organe d'origine, que le stade III (T_3 N_2 M_0) est une tumeur envahissant largement le voisinage, inextirpable et que le stade IV ($T_4N_3M_+$) est une tumeur très évoluée, tant localement qu'au niveau général de l'organisme.

TABLEAU V
Classification des tumeurs

Tissu d'origine	*Bénin*	*Malin*
Conjonctif (au sens large mésenchyme)	OME	SARCOME
Tissu conjonctif		
fibreux	fibrome	fibrosarcome
« histiocyte »	histiocytome fibreux	histiocytome fibreux
adipeux	lipome	liposarcome
cartilage	chondrome	chondrosarcome
os	ostéome	ostéosarcome
notochorde		chordome
complexe	angiomyolipome	mésenchymome
		formes myxoïdes
cavités		
vaisseaux sanguins	hémangiome	hémangiosarcome
lymphatiques	lymphangiome	lymphangiosarcome
synoviale		synoviosarcome
mésothéliale	mésothéliome bénin	mésothéliome malin
méninges	méningiome épendymomes	
hématopoïétique granuleux liquide		L.M.C.
solide		sarcome granulocytaire
lymphocytes liquide		LAL-LLC
solide		lymphomes hodgkiniens
		lymphomes non hodgkiniens
		tumeurs sécrétant des Ig
histiocyte	histiocytose réactionnelle	histiocytose maligne
muscle		
lisse	léiomyome	léimyosarcome
strié	rhabdomyome	rhabdomyosarcome
glie	schwannome	gliome (gliobastome)
	neurofibrome	médulloblastome
Tumeurs des systèmes diffus		
pigmentaire : cellules naeviques	naevus naevocellulaire	mélanome malin (naevocarcinome)
endocrinien (APUD)	adénomes	carcinomes

Tissu d'origine	*Bénin*	*Malin*
Épithélial		CARCINOME (Epithélioma)
malpighien	papillome malp.	carcinome épidermoïde carcinome baso-cell.
transitionnel (urinaire)	papillome transitio.	carcinome transitionnel
cylindrique	adénome papillome cystadénome	adénocarcinome carcinome papillaire cystadénocarcinome
Termes consacrés par l'usage		carcinome rénal corticossurénalome carcinome bronchogénique cholangiocarcinome carcinome indifférencié carcinome anaplasique
Tumeurs germinales		
des gonies spermatogonie ovogonie		séminome dysgerminome
des annexes embryonnaires sac vitellin		tumeur du sac vitellin (Yolk sac)
placenta	môle hydatiforme	choriocarcinome
du disque embryonnaire		carcinome embryonnaire polyembryomes
complexes : tératomes (dysembryomes)	mature ou bénin	immature (ou malin)
Tumeurs embryonnaires		
simples musculaires		sarcome embryonnaire sarcome alvéolaire
nerveuses rétine	ganglioneurome	neuroblastome rétinoblastome
complexe foie rein	hamartome	hépatoblastome néphroblastome

Classifications épidémiologiques pures

Les unes sont d'utilité médicale quotidienne et corrrespondent à de véritables catalogues de spécialité, regroupant pour un viscère ou un système donné toutes les tumeurs pouvant l'atteindre. Chaque tumeur y est analysée, tant pour son diagnostic que pour son évolution ou sa fréquence. De nombreuses entités anatomocliniques rares y sont répertoriées et permettent des décisions adaptées à l'état actuel de la connaissance, exemple : classification O.M.S. (office mondial de la santé).

Les autres sont à usage épidémiologique pur, afin de rechercher un agent causal ou de préciser la morbidité dans une population donnée. C'est ainsi, par exemple, que certaines tumeurs sont considérées comme des maladies professionnelles (arsenic, amines aromatiques, amiante, benzol, chrome, goudron de houille et poix, créosote, isopropylol, huiles minérales). D'autres substances suspectées sont sur une liste d'attente et font l'objet d'une étude systématique. La fréquence d'un type de tumeur donné peut changer dans une population en fonction du temps. C'est le cas du cancer de l'estomac et du cancer du col utérin, qui deviennent plus rares, alors que le cancer du sein est en pleine expansion. Le taux de mortalité plus élevé de l'homme apparaît lié aux carcinomes pulmonaires et des voies aérodigestives supérieures, qui sont directement liés au tabac. L'analyse fine de ces données permet de connaître les pics de fréquence de certaines tumeurs dans un sexe et/ou une tranche d'âge donnée. La valeur de ces résultats dépend des informations colligées et utilisées. La plupart de ces statistiques sont établies à partir des certificats de décès remplis par les médecins. Elles ne tiennent donc compte que des formes graves mortelles des cancers. Par exemple, les carcinomes cutanés d'évolution lente n'y sont jamais envisagés. Ces statistiques semblent indiquer une stabilisation actuelle de la fréquence des cancers qui cesse globalement d'augmenter. Ceux-ci représentent la deuxième cause de mort en fréquence après les accidents cardiovasculaires.

Tumeurs germinales

Ces tumeurs dérivent toutes d'une cellule germinale que celle-ci ait gardé sa morphologie ou ait révélé son caractère de développement totipotent réalisant des structures embryonnaires ou extraembryonnaires. Elles sont subdivisées de par leur siège de développement en tumeurs gonadiques et extragonadiques. Leur pronostic dépend largement de leur âge de découverte et elles sont schématiquement bénignes au niveau du testicule avant la puberté, alors qu'elles sont malignes après. Le schéma inverse est valable pour l'ovaire où ces tumeurs sont malignes avant la puberté et bénignes après (fig. 70).

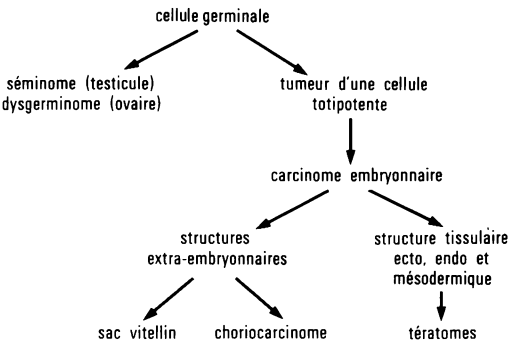


FIG. 70. – *Diagramme de développement des tumeurs germinales* (d'après Teilum, 1965).

Cadres anatomocliniques

Tumeurs germinales simples

Ce sont le séminome et le dysgerminome. Elles sont constituées d'une prolifération monomorphe de cellules germinales distribuées en cordons séparés par un stroma lymphoïde. Quelques formes particulières possèdent des cellules géantes, qui contiennent et sécrètent de l'HCG (Hormone Chorionique Gonadotrophique). Celles-ci auraient un pronostic plus grave. Les séminomes sont les tumeurs malignes très lymphophiles, à développement testiculaire chez l'adulte jeune, alors que les dysgerminomes qui siègent dans l'ovaire de la fillette ou de la femme de moins de 20 ans ont une évolution plus lente. Les séminomes médiastinaux (extragonadiques) sont plus rares et font toujours discuter leur caractère primitif ou secondaire (métastase révélatrice).

Tumeurs germinales réalisant des structures embryonnaires

– **Le carcinome embryonnaire** se traduit par une prolifération en amas de cellules polygonales, qui forment des végétations papillaires. Cette différenciation est plus souvent focale au sein d'une tumeur plus complexe.

– **Élaboration de structures extraembryonnaires** (tumeurs très malignes)

Les tumeurs du sac vitellin (Yolk sac) réalisent une structure épithéliale rappelant une annexe embryonnaire. La prolifération épithéliale forme des kystes chez le sujet jeune ou des rosettes périvasculaires (corps de Schiller-Duval). Ces cellules contiennent des globules PAS positifs, qui s'avèrent être une sécrétion d'αfœtoprotéine. Celle-ci est également dosable dans le sang.

Les choriocarcinomes réalisent une prolifération trophoblastique tumorale. Celle-ci n'est jamais pure comme dans les pathologies de la gestation, mais est une composante d'une tumeur plus complexe. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'amas de cytotrophoblaste recouverts par des cellules géantes du syncitiotrophoblaste. Ces dernières sécrètent de l'HCG circulante. Cette composante tumorale donne des métastases précoces et doit être recherchée systématiquement. Pour cela, il faut prélever les foyers hémorragiques de la tumeur et tenir compte des résultats des dosages sériques d'HCG.

– **Élaboration de feuillets embryonnaires** (ecto, méso et endo-dermiques) : *Les tératomes* comportent normalement des dérivés des trois feuillets embryonnaires sous une forme plus ou moins mature, avec élaboration de structures organoïdes. Ils doivent être classés en matures et immatures. Le plus souvent, ils comportent une alternance de zones pleines et kystiques.

Les tératomes testiculaires de l'enfant non pubère sont très matures et bénins alors que ceux de l'adulte sont immatures et malins.

Les tératomes ovariens se voient essentiellement après la puberté et ont une évolution kystique bénigne (kystes dermoïdes de l'ovaire). Ils contiennent souvent des cheveux et des dents dans une cavité centrale.

Les tératomes extragonadiques sont plus rares. Les tératomes sacrococcygiens de l'enfant sont bénins avant 2 ans et malins après. 75 p. 100 surviennent chez la petite fille et il existe des malformations associées dans un tiers des cas (exemple : spina bifida). Leur caractère malin est lié à l'existence d'une composante de type tumeur du sac vitellin. Les tératomes *médiastinaux* se voient chez l'adulte et peuvent être bénins ou malins. Les tératomes du cou surviennent chez l'enfant et sont souvent bénins. Les autres localisations sont plus rares : orbite, rétropéritoine, foie, estomac, encéphale (région pinéale).

Les polyembryomes sont des tumeurs exceptionnelles qui comportent de nombreuses différenciations à type de bouton embryonnaire. Ceux-ci sont composés d'un disque embryonnaire central, situé entre deux cavités, l'une amniotique et l'autre vitelline, qui sont entourées par du tissu conjonctif embryonnaire. Il s'y associe des territoires de tératome différencié.

Les tératomes simplifiés (monodermiques) : le kyste épidermoïde est trouvé dans les testicules prépubertaires ; les carcinoïdes gonadiques primitifs sont exceptionnels.

– **Tumeurs complexes** : plus de la moitié des cas de tumeurs germinales associent des zones de différenciation diverses, ce qui pose le problème du caractère représentatif de l'échantillonnage initial et nécessite des reprélèvements quand il y a des discordances avec la biologie (exemple : foyer microscopique de choriocarcinome dans un séminome de 100 g ou plus).

– **Tumeurs germinales et des cordons sexuels** : celles-ci sont exceptionnelles. Le gonadoblastome survient surtout chez la femme.

Acquisitions biologiques

Notion de tumeur germinale

Les cellules germinales sont les cellules totipotentes, qui s'individualisent précocement lors de l'embryogenèse et qui sont présumées assurer la pérénité de l'espèce en donnant les gonies. Les tératomes sont à différencier des fœtus inclus (fœtus in fœtu) qui comportent par définition une organisation systématisée liée à l'apparition de la notochorde, avec constitution d'une ébauche d'axe médian rachidien.

Biologie des tératomes humains

Les tératomes bénins de l'ovaire ont un caryotype 46 XX et possèdent tous un corpuscule de Barr nucléaire (chromosome X inactivé). Les tératomes testiculaires comportent souvent des corpuscules de Barr, ce qui fait se poser la question de leur caryotype. Celui-ci n'a pas été fait systématiquement pour des raisons techniques. Les isoenzymes portées par le chromosome X peuvent être considérés comme des marqueurs de différenciation (Glucose-6-phosphate-déshydrogénase). Un tératome sacro-coccygien s'est avéré contenir l'expression des deux iso-enzymes.

Tératomes expérimentaux de la souris

Leroy Stevens a trouvé deux lignées consanguines de souris, qui développaient spontanément des tératomes gonadiques : testiculaires (lignée 129) et ovariens (lignée LT). Une étude chronologique a montré que ces tumeurs apparaissaient dès la vie fœtale dans les tubes séminifères des testicules en cause. De plus, la greffe ectopique des crêtes génitales de l'embryon, entraîne la formation d'une gonade ectopique, siège d'un tératome, si l'opération est précoce. Sinon, il n'y a pas d'évolution tumorale, comme si les cellules germinales avaient perdu leur potentiel. De même, la greffe intratesticulaire d'embryon de 6-7 jours entraîne la formation d'un tératome. Cette propriété s'est avérée être liée uniquement aux cellules ectodermiques jeunes. Les formes malignes de ces tératomes comportent des cellules carcinomateuses embryonnaires, qui peuvent être sélectionnées par des greffes itératives. L'injection intrapéritonéale de ces cellules aboutit à la formation de corps embryoïdes (boutons embryonnaires). Si ceux-ci sont greffés chez la souris, ils redonnent des tératomes malins, démontrant le caractère totipotent de ces cellules. Ce phénomène se vérifie même après inoculation d'une cellule isolée. Le caractère malin réversible de ces cellules a été démontré par leur inoculation dans des blastocytes normaux. Ceux-ci ont donné naissance à des souris chimères comportant soit un mélange total des deux races de cellules (détectées par des marqueurs biologiques), soit une distribution focale de celle-ci (zone pilaire de

coloration différente). Il n'y a pas d'apparition de tératome chez ces chimères. Ces expériences montrent donc que l'évolution tumorale ou physiologique d'une même cellule germinale dépend uniquement de son micro-environnement.

Pseudotumeurs

Il s'agit d'un cadre d'individualisation récente regroupant toutes les dissociations anatomocliniques observées au cours des syndromes tumoraux. Il correspond donc au diagnostic différentiel des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes. Il sera sûrement l'objet d'un démembrement secondaire. Il comprend trois sous-groupes principaux. Le premier est celui des *pseudotumeurs inflammatoires* qui ont l'aspect macroscopique de tumeurs bénignes, mais n'en sont pas. Le second est celui des *pseudotumeurs malignes*, qui peut être subdivisé en lésions tumorales morphologiquement bénignes et lésions bénignes parfois spontanément résolutives à aspect morphologique malin. Le troisième correspond aux *granulomatoses malignes*, qui évoluent comme des lésions tumorales, alors que l'aspect histopathologique est celui d'un granulome inflammatoire.

Pseudotumeurs inflammatoires

Celles-ci regroupent des lésions essentiellement œdémateuses et des granulomes complexes.

– **Pseudopolypes inflammatoires** : ils peuvent être laryngés ou digestifs. Ils forment des masses arrondies sessiles ou pédiculées. Le *pseudopolype inflammatoire des cordes vocales* ou nodule des chanteurs survient chez les crieurs professionnels et réalise une masse à centre fibrineux et œdémateux revêtue par un épithélium malpighien. Le *pseudopolype colique inflammatoire*, dit juvénile, est une lésion unique souvent révélée par des rectorragies. Il survient électivement chez l'enfant et peut parfois disparaître spontanément. Il comporte des glandes kystiques hypercriniques dispersées dans un chorion œdémateux et inflammatoire et il est exulcéré en surface. Les pseudopolypes inflammatoires des rectocolites correspondent à des territoires muqueux préservés entre des zones d'ulcération. Les autres pseudopolypes inflammatoires digestifs sur granulomes bilharziens ou à éosinophiles sont exceptionnels.

– **Granulomes nodulaires complexes.** Le nodule douloureux de l'oreille est un granulome inflammatoire. Les *xanthogranulomes pulmonaires* (ou granulomes plasmocytaires) forment des billes intra-parenchymateuses jaunâtres constituées d'un mélange de myofibroblastes, d'histiocytes spumeux, de plasmocytes et de fentes alvéolaires résiduelles. Les granulomes par *piqûre*

FIG. 71 a. — *Myosite ossifiante de l'épaule d'architecture multinodulaire à centre fibreux avec ossification de membrane périphérique arciforme (résection chirurgicale).*

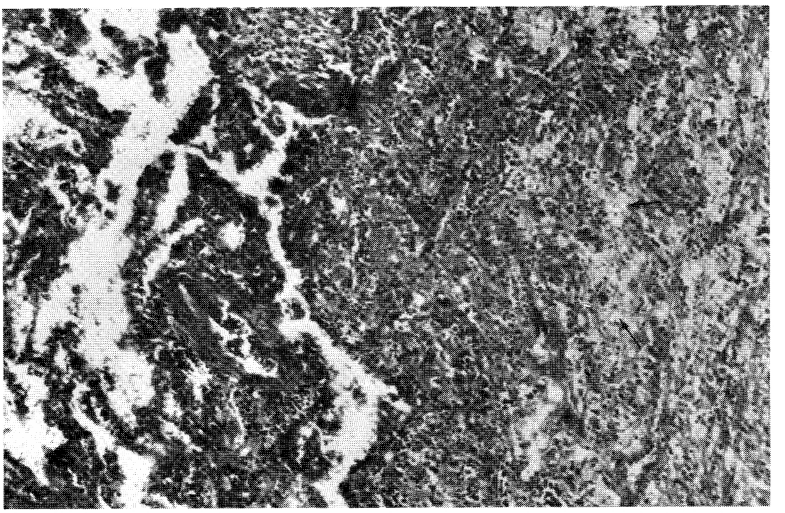


FIG. 71 b. — *Xanthogranulome pulmonaire (granulome plasmocytaire composé de cellules histiocytaires spumeuses, de plasmocytes et de fibroblastes. (Exérèse d'un nodule pulmonaire isolé).*

d'insecte forment des foyers polymorphes riches en éosinophiles. On en rapproche la *maladie de Kimura* ou hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie, dont le siège électif est rétroauriculaire. Les granulomes bénins du plancher buccal sont également riches en éosinophiles (fig. 71 b).

Pseudotumeurs malignes

Celles-ci, qu'elles aient une morphologie régulière ou inquiétante ont une évolution favorable, soit vers la stabilisation, soit vers l'involution spontanée.

– **Pseudolymphomes** : ce sont des lésions bénignes liées à un développement anormal du tissu lymphoïde local en réaction à un stimulus. Il y a un polymorphisme cellulaire et une organisation cellulaire, respectant les règles de l'inflammation avec élaboration de centres clairs germinatifs. Les interfaces sont le plus souvent touchées. Le pseudolymphome *cutané* (lymphocytome cutané bénin) atteint le visage électivement et se traduit par une lésion purement dermique (pseudo-ganglionnaire). La papulomatose lymphomatoïde et l'actinoréticulose (allergie à la lumière) sont plus rares et ont un aspect mimant un lymphome malin T (fausses hématodermies). Le pseudolymphome *gastrique* est souvent satellite d'un ulcère et il faut en rapprocher les pseudolymphomes rectaux infantiles (pseudoamygdales). *L'orbite* est également un siège d'élection de ces lésions dont le diagnostic est parfois difficile. L'atteinte pulmonaire est plus rare et doit toujours faire rechercher s'il existe un syndrome de Sjögren associé. Celui-ci se traduit par une sécheresse des muqueuses conjonctivales et buccales, due à un défaut de sécrétion des glandes locales. Il est admis que ces pseudolymphomes sont polyclonaux en immunofluorescence et qu'ils doivent être considérés comme « devenus malins » quand ils sont monoclonaux. L'analyse des lésions ganglionnaires est plus complexe et comprend, d'une part, les adénites dysimmunitaires, qui conservent une architecture ganglionnaire, grossièrement respectée et d'autre part les lymphadénites angio-immunoblastiques, où cette architecture est homogénéisée par place avec une hyperplasie vasculaire. Ces lésions posent le problème de l'émergence secondaire d'un lymphome vrai, qui pourrait survenir dans 50 p. 100 des cas.

– **Pseudocarcinomes** : il peut s'agir de réactions épithéliales satellites d'un foyer inflammatoire chronique, telles qu'une tuberculose pulmonaire, ou une fistule cutanée d'une ostéomyélite. Deux lésions bénignes cutanées de la face de cause inconnue peuvent mimer un carcinome épidermoïde débutant. Cependant dans le *kératoacanthome* la lésion est ombiliquée en son centre, ce qui se traduit par un bec sur les sections. Cette lésion peut guérir spontanément ou être enlevée, en cas de doute diagnostique. Le *pilomatrixome* est une pseudotumeur cutanée composée de massifs cellulaires nécrosés momifiés, source d'une réaction à corps étranger local.

– **Pseudosarcomes**

Les fibromatoses congénitales sont des lésions conjonctives nodulaires, constituées de myofibroblastes, formant des faisceaux entrelacés, riches en cellules et mal limités, qui peuvent inquiéter à première vue. En fait, les sarcomes sont exceptionnels chez l'enfant et il s'agit le plus souvent de lésions bénignes susceptibles d'involuer spontanément. Dans le cadre de la fibromatose congénitale généralisée, les fibromes sont d'apparition simultanée et prédominent au niveau de la tête, du cou, des bras et du torse. Seules les formes révélées avant 4 mois et comportant des localisations viscérales profondes ont eu une évolution mortelle. On rapproche de ce cadre les fibromatoses congénitales solitaires où le foyer d'aspect tumoral est unique et composite, fait d'une association de myofibroblastes et de tissu adipeux. Là encore, les régressions spontanées sont fréquentes et l'exérèse chirurgicale peut être différée pour éviter une trop grande mutilation. La place du néphrome mésoblastique, dans ce cadre, est discutée. Il s'agit d'une tumeur rénale bénigne ressemblant à une fibromatose qui est présente dès la naissance et s'associe à un hydramnios.

Les autres pseudosarcomes sont le *fibroxanthome atypique* (tumeur ulcérée des régions découvertes du sujet âgé), la *fasciite nodulaire* (nodules aponévrotiques profonds) et la myosite ossifiante (fig. 71 b).

– **Endométriose** : développement ectopique d'endomètre chez la femme le plus souvent dans le pelvis.

Granulomatoses malignes

– **La granulomatose de Wegener** est caractérisée par l'association de granulomes inflammatoires nécrotiques à cellules géantes et de lésions d'angéite observées à distance des granulomes. Elle atteint électivement les voies respiratoires supérieures ou le poumon et le rein. La lésion est rarement limitée à l'arbre aérien (Wegener localisé) et dans la majorité des cas, il y a une atteinte rénale (Wegener généralisé).

– **La granulomatose lymphomatoïde** de Liebow atteint électivement le poumon et plus rarement l'encéphale. Elle peut se compliquer d'une évolution lymphomateuse et pose le problème des états frontières.

* *
*

Biologie du cancer

Relations hôte-tumeur

Celles-ci peuvent être subdivisées en stroma des tumeurs, métastases, syndromes paranéoplasiques et conséquences diverses.

Stroma des cancers

Ce terme désigne par définition le tissu conjonctif de l'hôte, qui s'imbrique avec les cellules tumorales dont il assure les échanges métaboliques.

– **La vascularisation** des tumeurs est mieux étudiée par l'angiographie et par l'expérimentation animale que par l'histopathologie. Il a été démontré expérimentalement qu'une tumeur non vascularisée, par exemple, greffée dans la chambre antérieure de l'œil ne pouvait pas dépasser 3 mm de diamètre. Donc le développement de toutes les tumeurs solides dépend de leur capacité à se vasculariser. Cependant, il existe une hiérarchie de cette dépendance

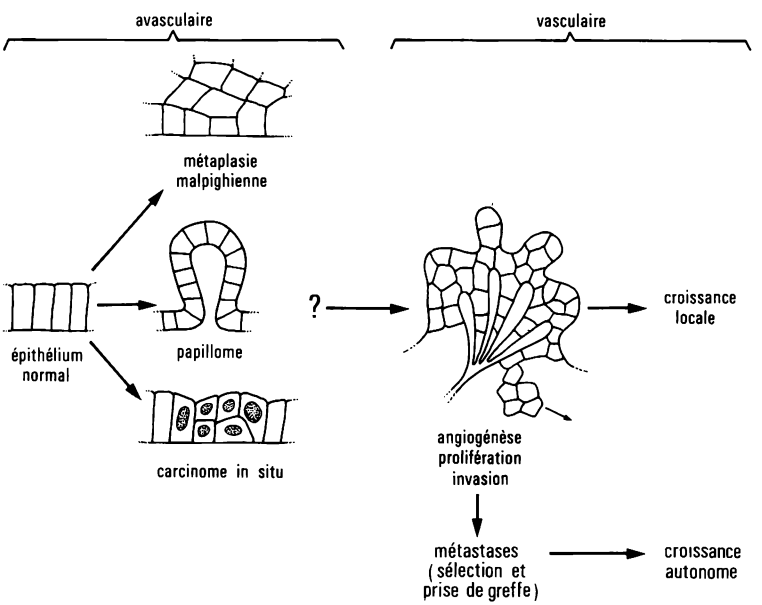


FIG. 72. – *Stades de développement du cancer.*

selon le type tumoral. Les tumeurs cérébrales sont très vascularisées, ainsi que les tumeurs épithéliales, alors que les sarcomes sont peu vascularisés et que les chondrosarcomes ont une vascularisation très rare. Il a été possible d'isoler à partir de tumeurs épithéliales humaines, un facteur angiogénique de 250 daltons de poids moléculaire. Ce facteur a une action indépendante de l'espèce. La nécrose tumorale est la conséquence morphologique d'un défaut de vascularisation. Cette nécrose peut se produire, soit au centre d'un massif épithélial, dont la taille excède les capacités de diffusion de l'oxygène, soit au centre d'une tumeur dont la vascularisation a été obstruée (fig. 72).

– **L'élaboration de tissu collagène** est également constante et elle est appréciée surtout morphologiquement, selon une analyse subjective, en stroma abondant ou grêle, qui peut être collagène dense ou lâche. Les termes de sclérose et de squirrhe correspondent à un stroma collagène abondant et dense. Les squirrhes mammaires, par exemple, sont des cancers d'évolution lente survenant principalement chez la femme âgée. Dans certains cas, il y a des dépôts amyloïdes (exemple : carcinomes médullaires de la thyroïde).

– **La composante inflammatoire** du stroma est un élément aléatoire, qui a parfois une valeur pronostique. Cette composante peut elle-même induire une angiogenèse comme dans les bourgeons charnus. La présence de polynucléaires reflète, généralement, une ulcération infectée ou des foyers de nécrose. Les macrophages traduisent des phénomènes de résorption de débris tumoraux, qu'il s'agisse de macrophages spumeux ou de cellules géantes à corps étranger sur des débris de kératine. Il peut même y avoir des cellules épithélioïdes isolées ou en nodules granulomateux au cours de la maladie de Hodgkin. Les éléments lymphoplasmocytaires ont un rôle discuté, soit qu'ils correspondent à une étape du processus inflammatoire précédent, soit qu'ils représentent une réaction de défense immunitaire spécifique antitumorale. Leur présence est considérée comme un élément de bon pronostic. Par exemple, les sarcomes hodgkiniens avec déplétion lymphocytaire sont d'évolution rapide. Leur rôle favorable a également été avancé pour les mélanomes. La réaction inflammatoire satellite de la tumeur entraîne la mise en jeu des médiateurs de l'inflammation. Ceux-ci sont une des causes principales des épanchements séreux liés aux tumeurs (exsudats).

– **La séparation du stroma du processus tumoral** est bien démontrée par les greffes de tumeurs humaines chez la souris. Celles-ci acquièrent un stroma provenant de la souris dont l'importance relative peut être mesurée par la mise en évidence des iso-enzymes spécifiques d'espèce.

Métastases

Le terme de métastase doit être réservé aux colonies tumorales se développant à distance du foyer initial et n'ayant aucun lien de continuité avec celui-ci. Elles sont donc à différencier des envahissements locaux par

contiguité qui peuvent intéresser toutes les structures avoisinantes et même les ganglions lymphatiques ou les vaisseaux, (notamment les veines, les artères étant rarement envahies).

Cadres anatomo-cliniques

- **Métastase révélatrice d'un cancer méconnu**

1) Les *métastases osseuses* sont plus souvent vertébrales, fémorales, pelviennes, costales ou humérales. Elles sont dues le plus souvent, à un cancer de la prostate (ostéocondensantes) du sein, du poumon, de la thyroïde ou du rein. La biopsie osseuse permet d'affirmer le processus tumoral et, éventuellement, d'en affirmer l'origine (exemple : vésicules thyroïdiennes tumorales). Dans d'autres cas, le processus tumoral est peu différencié ou non spécifique et les diagnostics sont discutés par ordre de fréquence.

2) Les métastases *cérébrales* ont un point de départ pulmonaire dans 40 p. 100 des cas. Les autres causes fréquentes sont les cancers du sein, les carcinomes digestifs et du rein (15 p. 100).

3) Les métastases *hépatiques* proviennent le plus souvent des carcinomes du tube digestif, du poumon, du sein et des mélanomes.

4) Les métastases *pulmonaires* proviennent, électivement, des adénocarcinomes digestifs prostatiques ou glandulaires autres (sein).

5) Les *reins* sont un siège d'élection d'extension des lymphomes, alors que les surrénales sont celui des carcinomes pulmonaires thoraciques. Les métastases cutanées thoraciques sont d'origine mammaire chez la femme alors que celles de la paroi abdominale correspondent plus volontiers à une tumeur pulmonaire, gastrique ou rénale chez l'homme et ovarienne chez la femme.

6) Les métastases *ganglionnaires* cervicales peuvent être révélatrices soit d'un carcinome nasopharyngien chez l'adulte jeune, soit d'un carcinome du sinus piriforme chez les grands fumeurs (fig. 73 a).

7) *Les localisations électives cérébrales et testiculaires* des leucoses aiguës, lymphoblastiques de l'enfant entrent également dans ce cadre.

- **Métastases compliquant l'évolution d'un cancer connu.**

Celles-ci sont recherchées systématiquement lors du bilan initial d'extension de la tumeur et permettant d'apprécier son opérabilité et son pronostic.

1) *Métastases ganglionnaires* : celles-ci se voient principalement au cours des carcinomes et des tumeurs germinales. Ces métastases sont situées dans les ganglions drainant le territoire tumoral. Cependant, la métastase ne respecte pas forcément les règles anatomiques et peut se développer au niveau du deuxième relais ganglionnaire alors que le premier est épargné. Elles peuvent prendre l'aspect de masses nodulaires ou de travées cellulaires

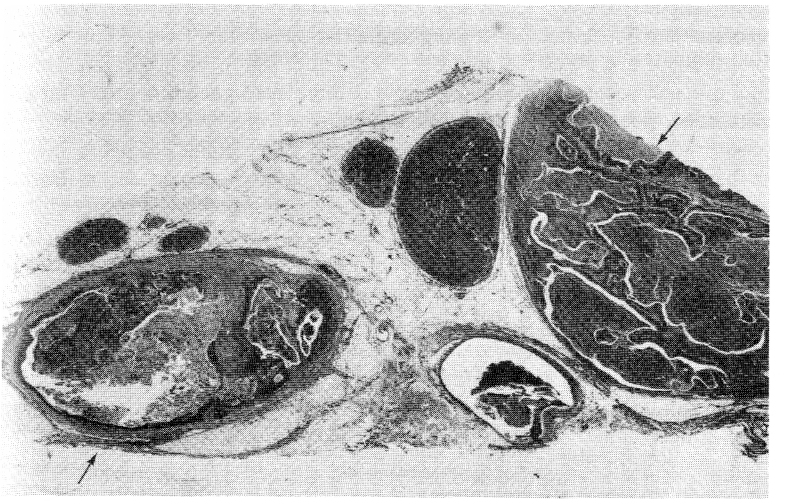


FIG. 73 a. — *Métastases ganglionnaires multiples latéro-jugulaires d'un carcinome épidermoïde du sinus piriforme (curage jugulo-carotidien radical).*

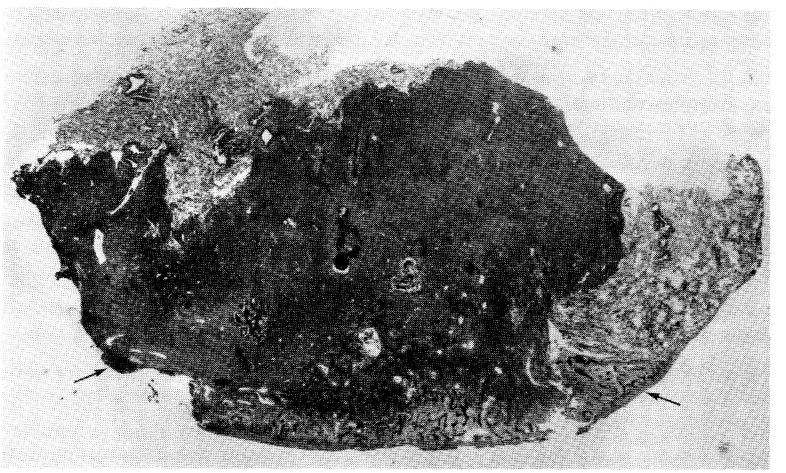


FIG. 73 b. — *Métastase pulmonaire d'un ostéosarcome ostéogénique (pièce opératoire).*

colonisant les sinus et les lymphatiques. Leur bilan d'extension locale doit préciser si elles restent intra-ganglionnaires ou si elles envahissent le tissu avoisinant (intra et extra-ganglionnaire). Toute lésion nodulaire encapsulée, quel que soit son volume est considérée comme intra-ganglionnaire. Certaines métastases peuvent être infracliniques et n'être découvertes qu'à l'examen histopathologique d'un curage ganglionnaire. Pour certaines tumeurs, il existe un lien entre la taille de la tumeur initiale et la fréquence des métastases ganglionnaires. C'est le cas pour les adénocarcinomes coliques et mammaires. Il en est de même des carcinomes épidermoïdes de la langue mobile et du plancher de la bouche. Cette règle n'a rien d'absolu puisque certains carcinomes mammaires ne la suivent pas, ainsi que les cancers du nasopharynx, de l'amygdale et de la base de la langue. L'évolutivité des métastases peut être totalement indépendante (croissance rapide) de celle du foyer initial (qui régresse) sous chimiothérapie. C'est le cas pour les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives et pour les carcinomes anaplasiques à petites cellules du poumon. Par contre, les métastases ganglionnaires des séminomes testiculaires sont très sensibles à la radiothérapie. La notion de métastases de proche en proche a été appliquée à la maladie de Hodgkin et elle est la base de thérapeutiques actuelles qui irradient les aires de drainage du territoire atteint.

2) *Métastases viscérales* : les sarcomes donnent d'emblée des métastases pulmonaires et épargnent les ganglions (exemple : ostéosarcome), ce qui justifie une radiographie de thorax systématique dans leur bilan. Les carcinomes ne donnent des métastases viscérales qu'à un stade avancé de leur évolution, après l'apparition des métastases ganglionnaires. Leurs principaux sièges sont pulmonaire, hépatique et osseux (fig. 73 b).

3) *Métastases endocavitaires* : les cavités séreuses peuvent être colonisées par un processus tumoral adéno-carcinomateux de voisinage, qui va donner de multiples colonies à distance. Celles-ci sont souvent associées à un épanchement (exsudat) contenant des cellules tumorales en suspension (exemple : carcinose péritonéale) des tumeurs de l'ovaire, carcinose pleurale des adénocarcinomes pulmonaires). Certaines métastases particulières sont à signaler : métastases ovariennes bilatérales des carcinomes digestifs, notamment gastriques et métastases vaginales ou vulvaires des choriocarcinomes.

– Règles découlant du caractère non aléatoire de distribution des métastases

Les métastases sont donc considérées comme pouvant se propager selon trois modes principaux. L'extension *lymphatique* est l'apanage des carcinomes et des tumeurs germinales. Les ganglions lymphatiques semblent jouer le rôle de filtres spécialisés. Ils sont d'ailleurs souvent le siège de réactions inflammatoires particulières au voisinage des tumeurs (histiocytose sinusale et follicules tuberculoïdes) qui surviennent en l'absence de métastase.

L'extension *hématogène* survient d'emblée pour les sarcomes et secondairement pour les carcinomes. Les organes atteints semblent être les filtres vasculaires situés dans le territoire de drainage de la tumeur (foie, poumon). L'extension *canalaire* (ou cavitaire) se fait par greffe endocavitaire et se retrouve dans les séreuses, le long des voies génitales et des voies urinaires (exemple : tumeur de vessie récidivante péri-urétérale révélant une tumeur pyélique).

Le volume de la métastase n'a pas de relation fixe avec la tumeur initiale. Il n'y a pas non plus, de règle de différenciation la colonie tumorale pouvant être soit mieux, soit moins bien différenciée que la tumeur primitive.

– Biologie des métastases

1) *Étapes préalables*

Les cellules tumorales doivent pouvoir se détacher et être mobiles, afin de donner des colonies à distance. Ces faits ont été confirmés *in vitro* et expérimentalement. Les cellules tumorales circulantes s'arrêtent dans les filtres vasculaires, mais n'y donnent pas forcément des colonies et il existe d'importantes pertes cellulaires. Les cellules survivantes sont capables de migrations secondaires. Par exemple, une injection intraveineuse donne un arrêt pulmonaire des cellules radioactives, alors qu'une injection aortique donne un arrêt périphérique. Cependant, ces cellules marquées périphériques sont retrouvées secondairement dans le poumon. Elles sont donc capables de passer les filtres capillaires et d'atteindre leur site d'élection. La mise en évidence de telles cellules migrantes chez l'homme se heurte à des problèmes techniques. Notamment, les leucoconcentrations peuvent isoler des mégacaryocytes. Les cellules tumorales doivent s'arrêter dans un vaisseau, ce qui est favorisé par les plaquettes et la coagulation intravasculaire. Il n'y a développement d'une métastase qu'après dépassement de la paroi et apparition d'un stroma vasculaire.

2) *Distribution des métastases*

Celle-ci n'est pas aléatoire. Par exemple, une lignée tumorale ayant une affinité pour le parenchyme pulmonaire donnera des métastases expérimentales dans ce parenchyme, qu'il soit à sa place normale ou greffé sous la peau. Il a été démontré que comme les polynucléaires, les cellules tumorales étaient sensibles aux produits chimiotactiques. Certains sont non spécifiques comme le complément ou les oligopeptides. Ils peuvent être testés *in vitro* ou *in vivo*. Chez l'animal d'expérience, l'injection sous-cutanée ou péritonéale de ces facteurs entraîne une migration locale élective des cellules tumorales injectées à l'animal en intraveineuse. Un facteur chimiotactique osseux spécifique a même été extrait des produits de résorption ostéoclastique. L'électivité de certaines métastases osseuses serait due à la sensibilisation de certaines cellules tumorales pour ce facteur.

– **Rôle de la défense immunitaire** dans la genèse des métastases. Si les cellules NK ont comme action de tuer les cellules tumorales, le rôle des autres cellules T est plus complexe. En effet, chez les souris nues (nude), qui ont un déficit immunitaire lymphocytaire T, les greffes tumorales sont faciles, mais elles ne donnent pas de métastases. Par contre, l'apport de lymphocytes T à ces souris, favorise l'éclosion de métastases. Chez les autres animaux, l'on obtient plus facilement des métastases spontanées après des greffes tumorales.

– **Caractère clonal des cellules métastatiques** : il s'avère qu'une tumeur maligne est composée d'une population hétérogène de cellules tumorales à potentiel variable. Une population minoritaire est capable de former des métastases. Celle-ci est sélectionnée soit spontanément, soit malencontreusement par la thérapeutique. Ces faits ont été démontrés par l'expérimentation

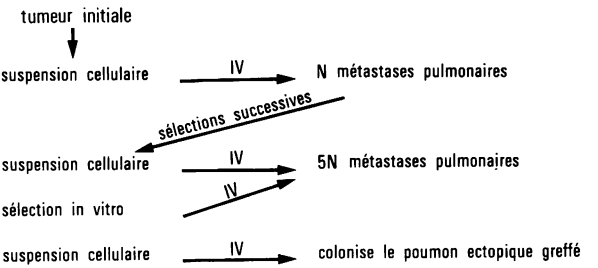


FIG. 74. — *Sélectivité des métastases pulmonaires chez l'animal (i.v. : injection intraveineuse).*

animale. Tout d'abord les cellules tumorales capables de donner un épanchement tumoral ascitique chez l'animal ne sont plus capables de donner un autre type de localisation tumorale. Il y a eu sélection d'une population cellulaire spécialisée. L'étude systématique des métastases pulmonaires, des mélanomes, a confirmé ces faits. Une suspension cellulaire de la tumeur initiale injectée en intraveineuse, à une concentration donnée, donne un taux fixe de métastases pulmonaires. Si des animaux sont réinoculés dix fois de suite à partir d'une des métastases pulmonaires obtenues, il apparaît une sélection cellulaire. En effet, la suspension cellulaire préparée alors et injectée en intraveineuse, donne un nombre fixe, mais plus important de métastases pulmonaires chez l'animal d'expérience. Dans le premier cas, les métastases sont un phénomène de sélection aléatoire, alors que dans le second, elles sont sélectives. L'acquisition du caractère métastatique peut être transmis d'une lignée cellulaire à l'autre, par fusion de leurs membranes. Il s'agit d'une sélection cellulaire et non pas d'une adaptation au terrain de la métastase, car le phénomène peut être reproduit après clonage *in vitro* des cellules tumorales.

Syndromes paranéoplasiques

Ce sont des symptômes complexes qui apparaissent spontanément chez les sujets porteurs d'un cancer et qui ne sont pas expliqués par une extension locale ou des métastases. Ils disparaissent quand la tumeur est enlevée et récidivent avec elle. Certaines associations sont maintenant classiques et peuvent révéler un cancer méconnu. Les manifestations *endocriniennes* viennent en premier. Elles sont généralement dues à la production par la tumeur d'une hormone imparfaite. Le syndrome de Cushing est lié essentiellement aux carcinomes anaplasiques à petites cellules du poumon (60 p. 100), aux thymomes (13 p. 100) et aux carcinomes pancréatiques (10 p. 100). Le syndrome d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique survient surtout au cours des carcinomes bronchogéniques. L'hypercalcémie non métastatique peut se voir au cours de multiples cancers et elle est liée, soit à une sécrétion hormonale normale (parathormone, prostaglandines, stérols), soit à un facteur stimulant la résorption ostéoclastique (polypeptide de poids moléculaire 60 000). L'hypoglycémie survient surtout au cours des tumeurs conjonctives ou pleurales et fait discuter une sécrétion insulinoïde ou une consommation exagérée de glucose par la tumeur. Le syndrome carcinoïde avec flash vasomoteur ne survient qu'à un stade évolué des carcinoïdes malins digestifs ayant donné des métastases hépatiques sécrétant la sérotonine, qui n'est plus détruite par le foie avant d'atteindre la grande circulation. La polyglobulie est liée tant aux carcinomes rénaux et hépatiques qu'à l'hémangioblastome cérébelleux qui sécréteraient de l'érythropoïétine. Les syndromes *neurologiques* tant périphériques que centraux, sont fréquemment liés aux carcinomes bronchogéniques. Des lésions *cutanées* sont également à retenir. L'acanthosis nigricans (aisselles noires) doit faire rechercher un carcinome gastrique, alors que la dermatomyosite est plus souvent associée à des carcinomes bronchogéniques ou mammaires. L'ostéoarthropathie hypertrophique pneumique qui touche les phalanges, doit faire rechercher un carcinome bronchogénique et les phlébites récidivantes migratrices évoquent un carcinome pancréatique.

Dépendance tumorale

L'hormonodépendance liée aux récepteurs cytosoliques a été la plus étudiée. Les carcinomes mammaires se sont avérés être hormonodépendants d'autant plus qu'ils survenaient chez des patients âgés. Cette hormonodépendance est détectée par le dosage et la mise en évidence de récepteurs hormonaux au niveau de la tumeur. Cette mise en évidence repose soit sur le dosage radio-immunologique, soit sur des méthodes de fluorescence utilisant des hormones marquées par un fluorochrome incubées avec le tissu tumoral. La conséquence pratique est l'utilisation en chimiothérapie de produits anti-

œstrogènes. Les carcinomes prostatiques sont également hormonodépendants et peuvent comprendre des œstrogènes de synthèse dans leur traitement.

La dépendance métabolique du cancer vis-à-vis de l'hôte est totale et la tumeur capte souvent électivement les apports protéiques nécessaires à sa croissance, aboutissant ainsi à la cachexie du sujet porteur. L'étude expérimentale du phénomène a montré qu'il était en fait plus complexe et encore à explorer. Les leucoses aiguës lymphoblastiques et certains lymphomes lymphoblastiques dépendant d'un apport d'asparagine exogène pour se développer. Toute carence en cet acide aminé non essentiel physiologiquement entraîne la mort des cellules tumorales. Cette constatation est la base du traitement par l'asparaginase (enzyme détruisant l'asparagine circulante).

Marqueurs tumoraux

Ce sont des substances liées à la prolifération tumorale qui peuvent être détectées au niveau de celle-ci ou dans le sang. Les meilleurs marqueurs sériques sont, d'une part, ceux qui ne sont pas présents ou le sont en quantité faible dans les conditions normales, et d'autre part, ceux dont le taux évolue parallèlement à la masse tumorale, permettant ainsi d'apprécier un effet thérapeutique (destruction tumorale, récidive). Elles peuvent être subdivisées en antigènes oncofœtaux, antigènes placentaires, hormones peptidiques, produits de sécrétion exocrine et constituants cellulaires. La valeur de ces marqueurs nécessite un dosage facile, la preuve de leur présence dans la tumeur et le fait que celle-ci les produit bien *in vitro*.

Antigènes oncofœtaux

Ce sont des substances physiologiquement présentes durant la vie fœtale qui disparaissent à la naissance.

– **L'antigène carcino-embryonnaire** (C.E.A. carcino-embryonic antigen) est une glycoprotéine digestive fœtale. Celle-ci a été retrouvée initialement au cours des adénocarcinomes digestifs, dont elle reste un bon marqueur sérique et morphologique. Secondairement, il est apparu qu'elle pouvait être liée aux carcinomes bronchogéniques ou cervico-utérins.

– **L'alpha fœtoprotéine** est une glycoprotéine sérique synthétisée par le foie et le sac vitellin du fœtus. Cette protéine est un bon marqueur sérique et immunocytochimique des tératomes malins à différenciation vitelline (tumeurs du sac vitellin : Yolk Sac tumors) et des hépatomes.

Antigènes placentaires

– **L'hormone gonadotrophique chorionique** (H.C.G.) est sécrétée par le syncitiotrophoblaste et elle est un marqueur remarquable sérique et morphologique (parfois, seule une sous-unité β est détectée). En pathologie gynécologique, ce dosage permet de suivre l'évolution d'une môle hydatiforme et de sa transformation en chorioépithéliome. Les dosages permettent de suivre le traitement de cette tumeur. Il en est de même pour les tumeurs germinales malignes comportant un contingent chorioépithéliomateux. Ces tumeurs sont particulièrement fréquentes au niveau du testicule et le dosage sérique est plus sensible que l'examen histopathologique qui peut manquer une zone sécrétante et hémorragique de quelques millimètres de diamètre au milieu d'une masse de 5 à 10 cm de diamètre. De plus, il est apparu que les cellules géantes des séminomes, qui évoluaient de façon défavorable, étaient positives pour cette hormone.

– **Les autres substances** : protéines placentaires, phosphatase alcaline placentaire, etc. ne sont pas de dosage courant.

Hormones protéiques et polypeptiques

Leur sécrétion a déjà été envisagée lors des syndromes paranéoplasiques. Elles ne sont pas considérées comme de bons marqueurs étant donné leur présence physiologique chez l'adulte.

Sécrétions exocrines

– **La phosphatase alcaline** prostatique est le plus ancien et le mieux connu. Elle est un bon indicateur des carcinomes prostatiques.

– **Les immunoglobulines** sont un bon élément de détection et de typage des myélomes sécrétants.

– **Le lysozyme** correspond aux proliférations histiocytaires et il est un bon marqueur sérique, alors qu'il est exceptionnellement détecté en immunocytochimie.

Constituants cellulaires normaux

Les uns peuvent être détectés au sein de la tumeur et permettent de la typer. Les autres sont libérés dans la circulation lors de la nécrose tumorale. Ils sont surtout utilisés comme marqueurs de la différenciation cellulaire tumorale, notamment quand la morphologie, seule, est insuffisante.

– **Le facteur VIII** est un marqueur de la lignée endothéliale. Sa détection morphologique est rendue difficile du fait de la présence associée d'anticorps antifibronectine dans les réactifs imparfaitement purifiés.

– **Les protéines du cytosquelette**

La *vimentine* identifie les cellules fibroblastiques, endothéliales, chondroblastiques et mélanocytaires. La *desmine* est positive dans les différenciations musculaires lisses et striées. Les cytokératines sont positives dans les tumeurs épithéliales et mésothéliales. La protéine acide fibrillaire gliale marque les gliomes, et les neurofilaments sont retrouvés dans les carcinomes anaplasiques à petites cellules.

– **Les protéines cytoplasmiques**

La mise en évidence de myoglobine révèle une différenciation musculaire striée (sarcomes embryonnaires, rhabdomyosarcomes...). La desoxynucléotidyl transférase terminale est retrouvée dans les lymphomes malins.

– **Antigènes membranaires**

Les substances de groupe sanguin sont retrouvées sur toutes les tumeurs épithéliales et leur présence est un élément d'appréciation du degré de différenciation de la tumeur. Les lymphocytes T sont sous-typés grâce aux anticorps monoclonaux (OKT).

La liste envisagée n'est pas limitative ; elle est l'objet de remaniements fréquents. Cependant, aucun de ces marqueurs n'a permis de créer un sérodiagnostic des cancers permettant leur détection précoce.

Phénotype des cellules cancéreuses in vitro

Cette étude expérimentale comporte deux volets principaux. D'une part, l'identification du caractère tumoral d'une cellule cultivée *in vitro* repose sur des faits expérimentaux corrélés avec une évolution *in vivo*. D'autre part, les propriétés anormales de ces cellules amènent toujours à se poser la question de savoir si elles sont la cause ou la conséquence de la malignité.

Critères d'identification in vitro du caractère tumoral

L'analyse morphologique des cellules peut retrouver des gros noyaux irréguliers multinucléolés au sein d'un cytoplasme peu abondant, mais cet élément est insuffisant pour affirmer le caractère tumoral d'une lignée.

– **L'immortalité d'une lignée cellulaire transformée** a été proposée comme critère. En effet, les cellules fibroblastiques normales d'un individu ne peuvent subir qu'un nombre limité de passages d'une culture à une autre. Ce chiffre est propre à l'espèce ; il est de 50 à 60 chez l'homme. Une lignée cellulaire

transformée *in vitro* est dite éternelle (ou lignée continue) quand elle peut être repiquée bien au-delà de ce chiffre et quasi indéfiniment. Ce critère est valable pour les cancers induits expérimentaux *in vitro* et les lignées obtenues donnent des tumeurs quand elles sont greffées à l'animal. Les seules causes d'erreurs sont les échecs de greffe. L'obtention de telles lignées à partir des tumeurs humaines est un phénomène rare (exemple : cellules HeLa et autres). La cause de cet échec fréquent est mal comprise et même certaines tumeurs ont un nombre de passages inférieur à ceux présumés pour l'âge du sujet. De plus, les phénomènes de sélection ainsi obtenus font se poser le problème de la représentativité d'une telle lignée continue *in vitro*, par rapport à la tumeur d'origine qui, elle, avait émergé *in vivo*.

– **Perte de l'inhibition de contact** : les cellules normales *in vitro* prolifèrent jusqu'à ce que la culture soit coalescente, puis s'arrêtent. Ce phénomène est l'inhibition de contact. Les lignées tumorales expérimentales et humaines se sont avérées capables de proliférer au delà de ce point aboutissant à des empilements cellulaires. Cependant, il est apparu secondairement que les cellules embryonnaires du rein du bébé hamster étaient capables de continuer à se multiplier après confluence *in vitro*, aboutissant à une structure pluristratifiée. Il a donc fallu séparer l'inhibition de contact, source d'arrêt de la multiplication cellulaire, de l'arrêt de migration horizontale des cellules. Le terme d'inhibition de la croissance cellulaire liée à la densité de cellules semble donc préférable.

– **Moindre dépendance de l'apport sérique** : les cellules normales ont besoin d'un important apport sérique dans le milieu de culture pour se multiplier. Les cellules tumorales s'avèrent être beaucoup moins dépendantes. Ceci est probablement lié au fait qu'elles sécrètent elles-mêmes leur propre facteur de croissance. Cependant, il existe des variations selon le type cellulaire et ce critère s'avère ne pas être suffisant pour affirmer le caractère tumoral d'une lignée.

– **Indépendance vis-à-vis de l'attachement** : les cellules normales s'attachent sur les surfaces où elles sont cultivées et ne sont pas capables de se développer comme des colonies après inoculation dans un gel semi-solide. Les cellules tumorales, par contre, sont capables de proliférer sous forme d'une colonie qui s'étend. Ce critère de malignité serait actuellement le meilleur *in vitro*, car les cellules sélectionnées donnent des tumeurs, quand elles sont inoculées à l'animal (mais, il existe des exceptions, exemple : tumeurs de vessie). Cette indépendance vis-à-vis de l'attachement s'avère liée à une déperdition rapide par les cellules tumorales de leur fibronectine membranaire. Celle-ci se retrouve sous forme dégradée dans les urines des sujets porteurs de cancer.

– **Perte de la restriction de prolifération** : les cellules normales sont au repos (phase Go) et n'entrent en division qu'en réponse à un stimulus. Quand

l'état d'équilibre est atteint les cellules retournent à l'état de repos. Le même phénomène peut être induit *in vitro* par des conditions de culture défavorables. Les cellules cancéreuses, pour leur part, sont nombreuses à être engagées dans le cycle de multiplication cellulaire (G_1 - S - G_2 - M), mais ne sont pas capables de ralentir cette activité en réponse à des conditions défavorables, même, s'il y a de nombreuses pertes cellulaires.

Propriétés anormales des cellules cancéreuses

– **Anomalies membranaires** : celles-ci sont multiples et peuvent être regroupées en cinq chapitres principaux :

1) *Agglutinabilité anormale.* Les cellules cancéreuses s'avèrent être plus facilement agglutinables par les lectines végétales que les cellules normales matures correspondantes. Ce fait doit être nuancé car les cellules en cours de division ont la même propriété ainsi que les cellules infectées par un virus.

2) *Les glycoprotéines et les glycolipides* membranaires des cellules cancéreuses ont des chaînes substituantes glucidiques simplifiées par rapport aux cellules normales, mais semblables à celles des cellules en cours de multiplication.

3) *Perte de la fibronectine membranaire.* Les cellules tumorales ont une fibronectine membranaire faiblement attachée, qui est rapidement relâchée dans le milieu environnant. Il en est, de même, d'autres protéines dosables qui sont utilisées comme des marqueurs tumoraux.

4) *Anomalies du transport membranaire.* Les constantes de transport transmembranaire des principaux métabolites sont accrues dans les cellules tumorales, comme dans les cellules à croissance rapide.

5) *Antigène tumoraux.* Les expériences de rejet de greffe tumorale avaient démontré l'existence d'antigènes tumoraux de surface. Cette constatation a conduit aux idées thérapeutiques d'immunostimulation non spécifique de la défense de l'hôte (exemple : BCG, corynebacterium parvum), qui n'ont pas abouti aux résultats escomptés. Actuellement, ces antigènes tumoraux se sont avérés être liés à la cause (virale ou chimique) et apparaître dans différentes tumeurs, alors que d'autres sont indépendants de la cause et liés au type tumoral. D'autres antigènes sont en fait des constituants cellulaires normaux présents physiologiquement en petite quantité ou lors d'une période de la vie embryonnaire.

– **Équipement enzymatique** des cellules cancéreuses. Warburg avait observé une glycolyse augmentée dans les cellules cancéreuses avec production d'acide lactique. Cependant, il est apparu ultérieurement que toutes les cellules tumorales, peu différenciées, avaient des propriétés métaboliques similaires, qui étaient proches de celles des cellules embryonnaires. Par contre, le métabolisme des tumeurs bien différenciées, est plus proche de celui

des tissus matures de même aspect. Ces faits soulignent bien l'hétérogénéité des cellules tumorales.

– **Sécrétion de protéases.** Les cellules tumorales sécrètent des activateurs du plasminogène comme certaines cellules physiologiques mobiles (exemple : macrophages, trophoblaste). Cette sécrétion expliquerait leur pénétration des tissus et leur migration.

– **Facteurs de croissance** : ce sont des polypeptides, à action hormonale locale ou générale, qui induisent la multiplication des cellules cibles et jouent un rôle majeur dans la régulation de leur prolifération. Certains sont de distribution générale et peu actifs tels l'insuline et les somatomédines. D'autres ont une activité limitée à la période d'embryogenèse comme le facteur de croissance nerveuse. Les facteurs de croissance fibroblastique, épidermique, dérivé des plaquettes et angiogénique ont une action essentiellement locale. Les cellules tumorales malignes ont une prolifération cellulaire active auto-entretenue et n'ont besoin que de peu de facteurs de croissance sérique (association de somatomédines et de facteur de croissance dérivé des plaquettes). Ce phénomène est expliqué par le fait que certaines cellules sont capables de synthétiser leurs propres facteurs de croissance. C'est le cas du facteur de croissance des sarcomes murins expérimentaux. Ce facteur de croissance a de plus la propriété de permettre d'obtenir le développement de colonies de fibroblastes normaux, après inoculation de ceux-ci en milieu gélifié semisolide. D'autres sarcomes sécrètent des facteurs de croissance nerveuse. De multiples tumeurs sécrètent des facteurs angiogéniques. De plus, il semble que les carcinomes épidermoïdes ont une affinité membranaire augmentée pour les facteurs de croissance épidermoïde et que ceux-ci puissent stimuler leur croissance. Tous ces médiateurs ont une action membranaire, qui est transmise dans la cellule par un second médiateur qui met en jeu la phosphorylation des enzymes cellulaires. L'AMP cyclique n'intervient que dans certains cas, notamment il ne joue pas de rôle dans l'action du facteur de croissance épidermique.

Cinétique cellulaire et cancer

L'étude de la cinétique des tissus humains se heurte à des problèmes techniques et éthiques. Ceci fait que les données recueillies sont peu nombreuses et d'intérêt conceptuel plus que d'usage courant. Ces données n'ont pas d'incidence sur le choix des traitements entrepris. Ceux-ci sont souvent essayés en combinant les acquisitions théoriques du moment et les impératifs matériels (jours fériés, etc.). Les données acquises se subdivisent en approche macroscopique et cytodynamique.

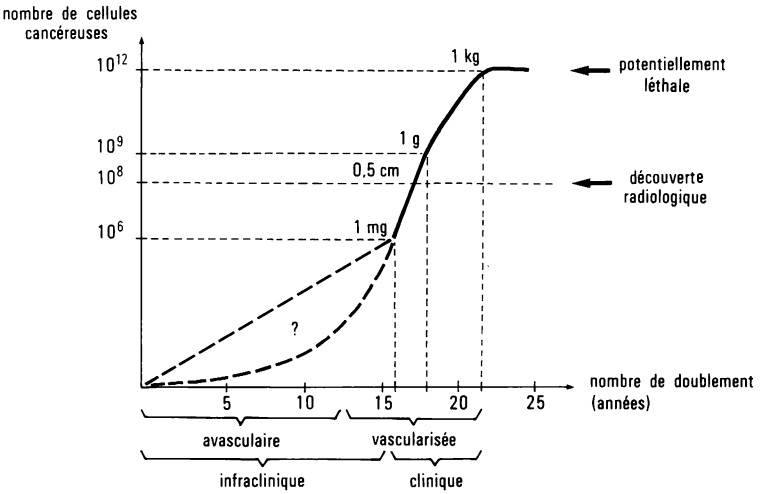


FIG. 75. — *Diagramme théorique de développement d'un carcinome.*

Approche macroscopique

– **Modelisation mathématique** de la croissance tumorale : la courbe de croissance d'une population cellulaire se fait par divisions successives, ce qui se traduit par une fonction exponentielle. Celle-ci exprimée en coordonnées semilogarithmiques devient une droite. L'observation expérimentale montre qu'il existe des pertes cellulaires et que les tumeurs ne sont pas l'objet d'une croissance indéfinie. Les pertes cellulaires pour une sphère sont estimées être une fonction cubique. La superposition de ces types d'évolution aboutit à une courbe dite grompertzienne, qui comporte une phase ascendante linéaire, puis un infléchissement vers une asymptote. La valeur de cette loi pour les tumeurs solides a été vérifiée expérimentalement et le niveau de l'asymptote varie selon l'espèce. Il est admis que la partie initiale de la courbe est infraclinique et correspond à une lésion avasculaire. La tumeur se vascularise secondairement et ne devient détectable radiologiquement, qu'à partir de 6 mm de diamètre (environ 10^8 cellules). Elle ne donnera une symptomatologie que plus tardivement (10^{10} cellules) (fig. 75).

– **Applications pratiques**

1) *humaines* : les tumeurs sphériques sont celles qui se prêtent le mieux à la mensuration. Les seules tumeurs accessibles à des mensurations répétées sont les tumeurs pulmonaires (radiographies) et sous-cutanées (carcinome

mammaire, métastases). Seules les métastases lors d'une dissémination terminale peuvent être suivies de façon prolongée, car il n'y a pas d'indication chirurgicale. Ces mensurations répétées ont permis de vérifier la courbe grompertzienne chez l'homme et de définir la vitesse maximale de croissance d'une tumeur. Ces courbes démontrent une croissance tumorale irrégulière évoluant par poussées. Par contre, pour les lésions nodulaires uniques, indications chirurgicales, seule l'anamnèse permet de retrouver, soit une radiographie antérieure où la tumeur était déjà détectable, soit une notion de nodule palpable mesuré ou radiographié. Du fait que la courbe n'a que deux points de définition, il n'est plus possible de définir un temps de doublement de la tumeur. Toutes ces mesures aboutissent à une dispersion de résultats autour d'une valeur moyenne pour un processus tumoral donné. Les données acquises les plus solides sont que les métastases pulmonaires ont, en moyenne, un temps de doublement (TD) de 2 mois, quand elles sont toutes confondues, mais qu'il existe une évolutivité propre à chaque type histopathologique. Les adénocarcinomes coliques et rectaux ont une évolution lente (TD 95 j) alors que les ostéosarcomes, les tératomes et les lymphosarcomes ont une évolution rapide. Les carcinomes épidermoïdes occupent une position intermédiaire. Parmi les carcinomes bronchogéniques, qui sont plus étudiés, les adénocarcinomes ont l'évolution la plus lente (TD 183 jours). Les carcinomes épidermoïdes viennent ensuite (TD 100 jours) et les carcinomes anaplasiques à petites cellules évoluent le plus vite (TD 33 jours). Les carcinomes colorectaux ont une croissance très lente (TD 632 j), mais leurs

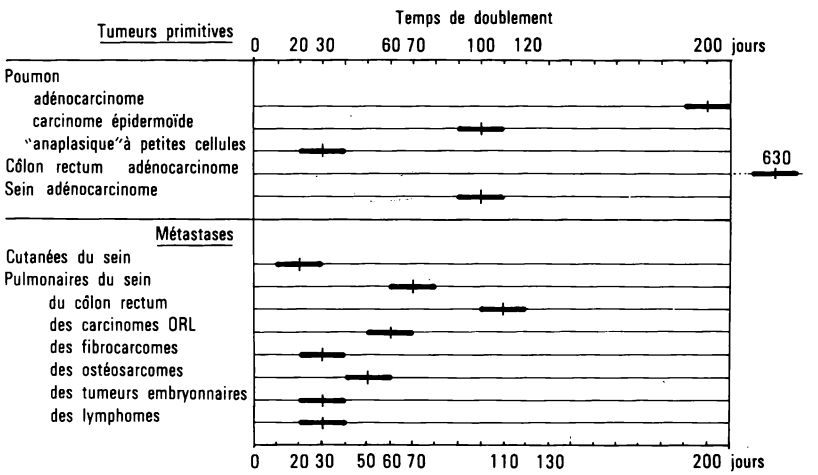


FIG. 76. – *Comparaison du temps de doublement moyen des tumeurs primitives et des métastases* (modifié d'après G. Gordon Steel).

métastases croissent nettement plus vite que la tumeur d'origine. La mensuration des carcinomes coliques pose un problème pratique de fiabilité, car il s'agit de tumeurs endocavitaires développées en plaques à extension muqueuse principale, circulaire, évoluant vers la sténose et non pas de sphères. Les carcinomes mammaires ont un temps de doublement (TD 96 j), plus lent que leurs métastases tant pulmonaires que cutanées. Il en résulte que dans l'ensemble, la tumeur ne devient détectable qu'après une longue période infraclinique, qui peut être extrapolée à partir de la courbe mesurée et que les métastases évoluent plus rapidement que la tumeur primitive. Il est apparu que les tumeurs d'évolution rapide étaient plus sensibles aux traitements que les tumeurs d'évolution lente. L'on peut déduire de la cinétique d'une tumeur, l'intervalle de risque d'apparition d'une métastase précoce (non détectée initialement) au delà duquel le pronostic est bien meilleur (fig. 76).

2) *expérimentation animale* : la greffe de tumeurs humaines à l'animal ou l'induction de carcinomes primitifs chez celui-ci permet également des mesures cinétiques. Cependant, celles-ci, si elles ont un intérêt expérimental n'ont pas de conséquences pratiques pour le malade. Le fait curieux est qu'en dessous d'une inoculation de 5 cellules tumorales, il n'y a pas de prise de la greffe, ce qui tend à démontrer qu'il existe un phénomène de sélection entre des cellules de potentialité variable.

Cytodynamique

Ce terme regroupe les résultats obtenus par l'étude directe de la multiplication cellulaire. Le nombre des mitoses peut être observé et dénombré directement. La division cellulaire étant une étape rapide, le nombre des cellules en phase de multiplication est mieux visualisé après une injection de colchicine, qui bloque les cellules en métaphase (méthode stathmocinétique). L'utilisation de thymidine marquée radioactive a rarement été utilisée chez l'homme en intraveineuse pour des raisons éthiques. Le marquage de fragments tissulaires par incubation *in vitro* a été plus souvent utilisé. Les résultats sont lus sur des autohisto-radiographies et sont exprimés en indice de marquage cellulaire en pourcentage. La méthode du double marquage par utilisation successive de thymidine tritiée, puis marquée au carbone quatorze, a pour intérêt de permettre de mesurer la durée de la phase de synthèse.

— **Données physiologiques** : les tissus humains peuvent être classés en tissus à reproduction rapide (moelle hématopoïétique, épithélium intestinal, épithélium cutané), à reproduction lente (parenchymes glandulaires) et à reproduction nulle (neurones). Cette reproduction est assurée par des cellules souches capables de proliférer en maintenant un volume de cellules de réserve, et par des cellules engagées dans un processus de différenciation et de maturation, qui se divisent rapidement. Le potentiel d'augmentation des divisions d'un tissu donné est d'autant plus limité qu'il se divise vite initiale-

ment. Ainsi l'épithélium intestinal ne peut que multiplier par 2 sa vitesse, la peau par 5, alors que le foie peut la multiplier par 10 ou plus, mais après un délai de réaction. Cette mobilisation en réponse à une agression est synchrone pour les cellules du territoire lésé. Lors du retour à l'équilibre, la prolifération cellulaire revient à son taux de base normal.

– **Données pathologiques** : la prolifération des cellules tumorales est toujours plus lente que celle des tissus de l'organisme à renouvellement rapide (moelle hématopoïétique, épithélium digestif, épithélium malpighien). La prolifération des cellules tumorales d'un tissu donné est toujours plus lente que celle de l'épithélium d'origine, sauf pour les carcinomes mammaires. Par contre, le nombre de cellules souches en cours de prolifération est très augmenté, ce qui se traduit par un taux de mitoses et un index de marquage (IM) élevé (exemples : carcinomes bronchogéniques : adénocarcinomes (IM 33 %), carcinome épidermoïde (IM 31 %), carcinome anaplasique à petites cellules (IM 15 %)). La différence entre un temps de doublement mesuré lent et un index de marquage rapide correspond aux pertes cellulaires. De plus, la durée des mitoses des cellules tumorales est augmentée. Il ne s'agit donc pas d'une prolifération explosive d'un clone cellulaire, mais d'un processus d'équilibre rompu ou la production cellulaire est supérieure aux pertes (phénomène de croissance). L'action des antimitotiques ou des rayons entraîne une destruction cellulaire lésionnelle avec apparition d'une vague de divisions cellulaires (synchronisation) chez l'animal, ceci prouve qu'il n'y a pas une perte totale des régulations biologiques des divisions. Cependant, les autres tissus de l'organisme subissent également le phénomène de synchronisation et il ne peut donc être utilisé à des fins thérapeutiques que si la tumeur a un pic très dissocié de celui des tissus normaux.

– **Applications pratiques** : les schémas thérapeutiques utilisant les radiations ionisantes ou la chimiothérapie anticancéreuse (alkylants, antimétabolites, stathmocinétiques, antibiotiques et autres) tentent d'intégrer, d'une part les connaissances théoriques acquises et d'autre part les divers modes d'action des armes thérapeutiques.

Causes infectieuses des cancers

L'étude de ces causes a grandement bénéficié de l'évolution technique. Si, initialement, les arguments épidémiologiques animaux ont fait soupçonner un agent transmissible ultrafiltrable, sa démonstration n'a été possible que lors du développement de la virologie. Les progrès de la biologie moléculaire du DNA en sont la plus récente étape. Les acquisitions techniques récentes permettent de fabriquer des séquences déterminées de DNA marqué par des isotopes radioactifs (sonde). Ces sondes permettent de détecter dans le génome cellulaire une séquence complémentaire à 60 p. 100 et sont donc

considérées comme des traceurs biologiques fiables permettant de détecter une séquence nucléique donnée par hybridation moléculaire. Ces méthodes ne sont applicables que dans des laboratoires de biologie (ou génie) moléculaire et restent réservées à la recherche. D'autre part, les progrès de l'immunochimie ont permis de détecter et de doser certaines des protéines codées par ces séquences nucléiques.

Apports du modèle animal

– **Historiquement**, l'étude épidémiologique des leucoses aviaires puis du sarcome du poulet et la démonstration de leur transmissibilité par un facteur ultrafiltrable ont permis d'incriminer un agent infectieux à transmission horizontale (c'est-à-dire d'un animal donné à un autre). Secondairement, il est apparu qu'il existait une transmission verticale faussement héréditaire (de parents à descendants) de certains virus carcinogènes (exemple : leucoses murines, des souches consanguines Ak et C_{58}). L'existence d'un agent transmissible ultrafiltrable isolé à partir des adultes et des embryons n'a été possible qu'en inoculant des animaux nouveau-nés (C_3 H).

– **La notion de virus oncogène** est donc bien établie et il a été possible d'isoler et de typer ces virus. Les virus à RNA oncogène (retrovirus) donnent en ultrastructure des particules virales de type C : sphéroïdes de 100 nm contenant un centre dense séparé par une zone claire de son enveloppe (les particules A et B correspondent à des particules non cytoplasmiques en beignet ou asymétrique). Les virus oncogènes à DNA sont des groupes papova, adéno et herpès. L'isolement de ces virus a permis la fabrication de vaccins, par exemple, contre la leucose des poulets (neurolymphomatose ou maladie de Marek due à un virus DNA du groupe herpès). Les pathologies tumorales vétérinaires dues à des virus sont maintenant multiples (exemples : lymphomes bovins, leucoses félines).

– **Le mécanisme d'action** de ces virus est partiellement élucidé grâce à la biologie moléculaire.

1) *Les virus à RNA sont appelés retrovirus*, parce qu'ils possèdent une transcriptase reverse qui permet l'élaboration d'un brin de DNA complémentaire de leur RNA. Ces virus se sont avérés posséder un génome composé de séquences nucléiques actuellement identifiées. Trois gènes servent à la replication du retrovirus, *gag* code les protéines internes, *pol* code la transcriptase reverse et *env* code le constituant de l'enveloppe. Certains retrovirus possèdent en plus un gène oncogène (ou transformant) non indispensable à la reproduction virale. Ce gène varie selon le type de virus et les mieux connus sont le gène *src* des sarcomes aviaires et le gène *onc* qui est un terme générique recouvrant d'autres oncogènes. Certains rétrovirus dépourvus de ces gènes n'en sont pas moins oncogènes. Il existe, actuellement, des sondes biologiques spécifiques de ces gènes. Le DNA obtenu par replication

du RNA du retrovirus est circulaire et a la propriété de pouvoir s'intégrer de façon stable dans le génome du sujet atteint. Certaines cellules dites permissives aboutissent à la replication virale, alors que d'autres non permissives conservent le génome et le transmettent à leurs descendantes. Ce phénomène explique, par atteinte des cellules germinales, le passage apparemment héréditaire (transmission verticale) du virus. Le mode d'activation secondaire de celui-ci reste l'objet de recherches : second virus déclenchant ou intervention de facteurs d'environnement ?

L'utilisation des sondes dirigées contre les gènes *src* et *onc* ont permis de détecter ces séquences dans les acides nucléiques d'animaux normaux (saumon, souris, veau), mais pas chez les invertébrés. L'hypothèse avançée pour expliquer cette constatation est qu'il s'agit de la cicatrice génétique d'une infection très ancienne de l'espèce et que celle-ci s'est pérennisée par sélection naturelle d'un avantage acquis des individus atteints. Il a de plus été démontré que le gène *src* permettait le codage d'une protéine PP 60 src qui avait une action phosphorylasique indépendante de l'AMP cyclique et stimulait la prolifération cellulaire. Les individus sains portant le gène *src* intégré dans leur génome synthétisent une protéine similaire, mais non identique appelée PP 60 *sarc*. Il existe une spécificité d'espèce de cette protéine pour les mammifères et les oiseaux.

2) *Les virus à DNA* oncogènes appartiennent à trois groupes principaux : papova, adéno et herpès.

a) *les virus papova* sont icosahédriques et peuvent coder 3 à 6 protéines. Le plus étudié est le virus SV 40 qui donne des tumeurs chez le hamster et peut transformer les cellules humaines en culture. Le DNA viral est intégré dans le noyau cellulaire et sa replication dépend de la synthèse initiale d'une protéine P nucléaire. Le virus n'est pas pathogène pour le singe. Il ne l'est pas non plus pour l'homme chez lequel il a été inoculé par inadvertance lors des premières vaccinations antipoliomyélitiques. Des virus similaires isolés à partir de tissus humains (BK et JC) induisent des tumeurs chez le jeune hamster.

b) *les adénovirus* oncogènes sont peu nombreux. Parmi les 31 sérotypes isolés à partir de l'homme, trois donnent des sarcomes chez les rongeurs nouveau-nés, et 5 ont un pouvoir oncogénique faible. Quatre autres types sont transformants *in vitro*.

c) *les herpès virus* sont complexes et codent plus de 50 protéines. Leur rôle oncogène est suspecté et il est en cours d'étude.

Applications à la pathologie humaine

– **Études épidémiologiques** : la démonstration d'une transmission de type horizontal formant des foyers de tumeurs (clusters) a été observée pour le lymphome infantile africain de Burkitt. Par contre, les cas rapportés pour les

leucoses et la maladie de Hodgkin se sont avérés être des coïncidences. Les études épidémiologiques sérologiques ont suggéré un lien de causalité entre le virus herpes type II génital et les carcinomes du col utérin, entre le virus de l'hépatite B et les carcinomes hépatiques et entre le virus Epstein Barr et le carcinome nasopharyngien. L'existence d'une transmission verticale est présumée bien que non encore démontrée. En effet, il existe une fréquence anormale de cancers dans certaines familles (carcinomes pulmonaires ou coliques), ou dans d'autres cas le cancer est considéré comme héréditaire (rétinoblastome).

– **Rôle des rétrovirus** (virus à ARN) : il n'y a pas d'infection aiguë à rétrovirus connue chez l'homme. Par contre, il a été démontré que des cellules de leucose aiguë myéloblastique étaient capables de décharger des particules virales de type C (tant en morphologie qu'en immunochimie).

L'utilisation des sondes DNA marquées a permis de mettre en évidence l'oncogène *src* dans le génome de sujets normaux. Il a même été démontré qu'il existait simultanément une protéine PP 60 *sarc* de type mammifère. Secondairement, plus de 10 variétés de gènes oncogènes *onc* ont été retrouvées dans le génome des tumeurs humaines. Leur variation par rapport aux autres oncogènes fait évoquer une contamination virale très ancienne de l'espèce. Plus récemment, un oncogène humain C-abl, homologue de la séquence oncogène de la leucémie murine de Abelson a été mis en évidence sur le chromosome 9. Or le chromosome philadelphie de la leucémie myéloïde chronique comporte une translocation 9-22 et l'oncogène (C-abl) a été retrouvé sur la partie transloquée au chromosome 22 (fig. 77).

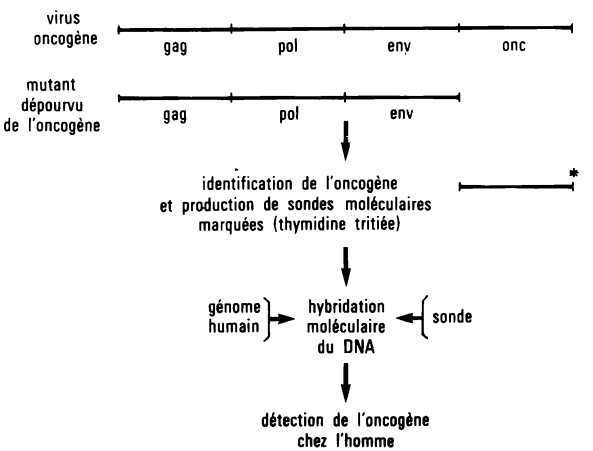


FIG. 77. – *Méthode de détection des oncogènes des rétrovirus en pathologie.*

Ce résultat fait discuter le rôle pathogène de cette séquence au cours de la leucémie myéloïde chronique. De même, l'oncogène *myc* intervient dans la translocation 8-14 observée au cours du lymphome de Burkitt. Il en résulte que le caractère non aléatoire des translocations chromosomiques dans les tumeurs humaines est lié à la présence de séquences oncogènes. Par contre, la découverte d'un taux élevé de transcriptase dans des cellules n'est pas un argument diagnostique car la stimulation par la PHA induit l'apparition de cet enzyme dans les lymphoblastes.

– **Rôle des virus à ADN**

1) *Le virus Epstein Barr* (EBV) est le plus étudié. Il est répandu dans le monde entier et peut être intégré dans le génome de l'hôte ou donner lieu à un cycle viral complet infectieux. Les enfants font des infections inapparentes, alors que les adultes jeunes font une mononucléose infectieuse. Ce virus s'est avéré être associé également à deux pathologies tumorales le lymphome de Burkitt et le carcinome nasopharyngien.

a) *Le lymphome de Burkitt* est un lymphome facial de l'enfant africain de 6 à 8 ans. Le virus EBV a été isolé à partir de la culture des cellules tumorales. Les arguments en faveur d'un lien de cause à effet sont de cinq types : 1) l'ADN viral et les antigènes viraux ont été détectés dans la tumeur ; 2) le virus est capable de transformer les lymphocytes B *in vitro* ; 3) il induit des lymphomes chez les primates ; 4) les patients atteints par le lymphome ont un titre d'anticorps plus élevé que la moyenne de la population et 5) ces anticorps sont de IgG dirigées notamment contre l'antigène du virus. Le virus est présent dans 98 p. 100 des lymphomes africains et seulement dans 20 p. 100 des cas européens. Les lymphocytes transformés *in vitro* sont polyclonaux à caryotype normal, alors que la tumeur naturelle est monoclonale et comporte une translocation chromosomique 8-14, ce qui fait discuter le rôle oncogène réel de ce virus car il ne remplit pas tous les critères de Koch. L'existence de cofacteurs carcinogènes, tel le paludisme, est discutée.

b) *Le carcinome nasopharyngien* est fréquent en Chine et en Tunisie chez les adultes jeunes. On retrouve les mêmes arguments que précédemment en faveur de la participation du virus à la tumeur, à quelques différences près. Le génome viral est intégré dans les cellules épithéliales et surtout les anticorps antiviraux sont de type IgA dirigés notamment contre l'antigène D.

c) Les différents anticorps permettent de suivre le cycle cellulaire du virus EBV. En cas d'incorporation nucléaire simple du génome viral, seul l'antigène EBNA (antigène nucléaire) est exprimé et entraîne une synthèse d'anticorps. En cas de cycle viral infectieux avec synthèse de virions, les autres antigènes apparaissent : antigènes précoces L et D, puis antigènes tardifs VCA (capside virale).

2) *Le virus Herpès* : la séroépidémiologie a mis en évidence une relation entre un taux élevé d'anticorps anti-virus herpes 2 et le cancer du col utérin.

Cette étude a confirmé que ce virus étant sexuellement transmis, le risque était d'autant plus important que le nombre des partenaires et l'activité génitale étaient plus grands. De plus, l'immunocytochimie a révélé la présence d'antigènes viraux dans les cellules tumorales et dysplasiques (les cellules normales sont négatives) et l'hybridation moléculaire a révélé la présence de l'ADN et de l'ARN viral dans ces cellules. Cependant, il n'a pas été possible d'individualiser un oncogène particulier à partir du génome viral et son rôle étiologique ou cocarcinogène est discuté, d'autant plus que dans certains cas des virus papova ont également été mis en évidence.

3) *Virus de l'hépatite B* : l'épidémiologie de l'hépatite B et du carcinome hépatique est superposable en Afrique. Les malades ayant un carcinome hépatique ont un taux d'antigène Hbs anormalement élevé et les méthodes d'hybridation moléculaire ont mis en évidence l'intégration de l'ADN du virus B dans le génome des cellules hépatiques. Par contre, ce génome n'est pas retrouvé dans les hépatoblastomes des enfants. Le développement du vaccin contre le virus B de l'hépatite permettra dans les années à venir de vérifier s'il existe bien un lien de cause à effet entre le virus et le carcinome hépatique.

4) *Virus papova* : leur rôle oncogène chez l'homme est mal connu. Cependant, ils sont incriminés dans la survenue des carcinomes épidermoïdes cutanés de l'épidermodysplasie verruciforme et ont été mis en évidence dans quelques carcinomes du col utérin.

Causes chimiques et physiques des cancers

Causes chimiques

Celles-ci sont connues depuis la découverte des carcinomes scrotaux des anciens ramoneurs. L'expérimentation animale a confirmé le fait et multiplié les substances incriminées. Celles-ci vont des sels minéraux (arsénic, chrome, nickel) à des molécules organiques complexes (hydrocarbures polycycliques, amines aromatiques, nitrosamines, nitroso-urées, colorants azoïques, hydrazines, alkylants, antibiotiques, aflatoxine, stéroïdes de synthèse). Paradoxalement, certains de ces produits sont utilisés lors des traitements des cancers.

Apports conceptuels de l'expérimentation et de la biochimie :

Il est apparu en fait que cette hétérogénéité apparente de substances répondait à quelques grandes règles de carcinogenèse.

– Mode d'action des carcinogènes chimiques

Les carcinogènes d'emblée actifs s'avèrent peu nombreux : alkylants (nitroso-urée) et intercalants (daunorubicine).

Les carcinogènes nécessitant une activation par transformation métabolique sont la majorité. Ce phénomène explique également la sélectivité des cibles tissulaires. Les amines aromatiques sont hydroxylées dans le foie et leur dérivé glycuroconjugué est éliminé dans l'urine où il induit des tumeurs épithéliales, tant chez l'homme que chez le chien. Les carbures polycycliques aromatiques ne sont actifs qu'après leur transformation en epoxydes et avant toute dégradation ultérieure. Le mécanisme d'époxydation s'est avéré jouer également pour l'activation de l'aflatoxine et du chlorure de vinyle. Cette activation se fait grâce aux oxydases à fonction mixte (cytochrome P 450, NADPH cytochrome C réductase), et la désactivation est due aux diaphorases. La plupart de ces réactions ont lieu dans le foie et dépendent de l'état d'induction enzymatique de celui-ci.

Les cibles cellulaires des carcinogènes sont électivement l'ADN, l'ARN et les protéines. Les lésions de l'ADN sont impliquées dans 80 p. 100 des cas. Seules les lésions non réparées et transmises d'une cellule à l'autre ont un rôle. En effet, il existe un système de réparation de l'ADN par des endonucléases, qui restaure l'intégrité de la molécule altérée. Cependant, la distribution des lésions de l'ADN n'est pas aléatoire, mais la règle sous-jacente n'est pas élucidée et les sujets ayant un déficit de réparation de l'ADN ne sont pas plus sensibles aux carcinogènes chimiques (exemple : xeroderma pigmentosum).

– Étapes de la carcinogenèse

Initiation : les substances carcinogènes induisent des altérations cellulaires permanentes persistantes, qui précèdent longtemps l'apparition de la tumeur. Les cellules qui se multiplient le plus activement, sont plus facilement initiées. C'est le cas des cellules embryonnaires, des phénomènes de régénération et

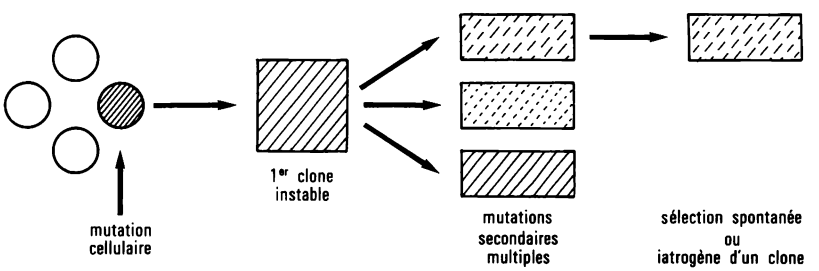


FIG. 78. – *Étapes de la carcinogenèse cellulaire.*

des tissus à renouvellement rapide. Il n'y a pas de preuve qu'une cellule initiée échappe aux mécanismes normaux de régulation de la croissance cellulaire.

Promotion : ce terme traduit l'apparition de la tumeur en réponse à l'action d'une substance non carcinogène. Le plus souvent celle-ci ne fait que stimuler la multiplication cellulaire au cours d'une réaction inflammatoire (exemples : huile de croton, esters du phorbol).

Les différentes étapes de la carcinogenèse expérimentale ont surtout été étudiées pour la peau et le foie (exemples : pour la peau de souris, l'initiateur est l'uréthane, alors que le promoteur peut être un ester du phorbol. Pour les hépatomes du rat, l'initiateur est l'acétylaminofluorene et sa promotion est assurée par le phenobarbital (inducteur enzymatique). Les lésions tissulaires intitiales sont des papillomes des polypes ou des adénomes (fig. 78).

Applications à la pathologie humaine (fig. 79).

1) *La notion d'étapes de la carcinogenèse* chimique nécessitant des agents initiateurs et promoteurs s'est vérifiée chez l'homme dans deux cas particuliers. Il s'est avéré que les petites filles, nées de mères ayant reçu du diéthylstilboestrol durant la grossesse développaient des carcinomes à cellules claires du vagin de 14 à 19 ans. Le diéthylstilboestrol est donc l'initiateur et le promoteur n'est pas individualisé. De même, les travailleurs exposés au chlorure de vinyle développent tardivement des angiosarcomes hépatiques.

2) *La détection de la phase d'initiation* n'est pas, actuellement possible. Il n'y a pas de corrélations établies entre les notions de carcinome *in situ* ou de dysplasie et les étapes de la carcinogenèse chimique, tant chez l'homme que chez l'animal. Cependant, la métaplasie malpighienne induite par les carbures cancérigènes dans les voies respiratoires a fait préconiser la vitamine A comme prévention.

3) *La liste des substances incriminées* s'allonge tous les jours. Si pour certaines, le lien de causalité est bien démontré, pour d'autres il n'est que soupçonné. Les différents facteurs en cause peuvent être regroupés sous quatre grandes rubriques : professionnelle, alimentaire, médicamenteuse et d'environnement :

a) *les causes professionnelles* sont répertoriées sous forme de tableaux mis à jour périodiquement et donnent lieu à des réparations sociales. Les amines aromatiques des fabriques du caoutchouc ont été reconnues comme liées aux carcinomes vésicaux. Le benzène, solvant utilisé sans protection satisfaisante dans l'industrie artisanale de la chaussure donne des aplasies médullaires, suivies d'une leucose. Le chrome de l'industrie chimique donne des carcinomes des voies aériennes (poumon compris). Les goudrons de houille et les huiles minérales donnent des carcinomes des revêtements cutanés et du poumon. D'autres substances ont été incriminées plus récemment, telle l'amiante, qui donne des mésothéliomes pleuraux, le chlorure de polyvinyle (utilisé dans l'industrie plastique) donne des angiosarcomes hépatiques et les

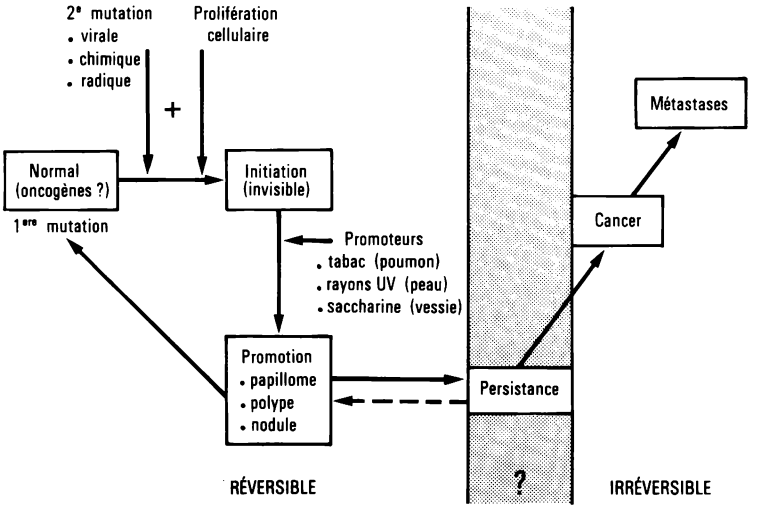


FIG. 79. — *Étapes présumées de la carcinogenèse.*

esters de chlorométhyl donnent des carcinomes anaplasiques à petites cellules du poumon. Dans d'autres cas, la substance en cause n'est pas individualisée (exemple : adénocarcinomes des sinus des menuisiers) ;

b) *les causes alimentaires* sont probables mais moins bien répertoriées. Par exemple, l'aflatoxine est un produit naturel, qui contamine les aliments en Afrique et dont le rôle carcinogène hépatique est probable chez l'homme et certain chez l'animal d'expérience. Certains colorants artificiels se sont avérés carcinogènes chez l'animal et ont été supprimés de l'alimentation (exemple : jaune de beurre). Le rôle éventuel des conservateurs et des antioxydants est en cours d'exploration. Le rôle des flavonoïdes végétaux et de leur glycosides est également à l'étude (exemples : fougère et carcinome de l'estomac, café et carcinome pancréatique). Les nitrosamines posent un problème plus compliqué: Elles sont le fruit d'une combinaison dans le tube digestif des nitrates ajoutés à l'alimentation avec d'autres dérivés nitrés aboutissant à la formation de composés carcinogènes du moins chez l'animal. La réduction du nombre des cancers gastriques depuis la limitation de l'usage industriel des nitrites plaide en faveur de leur action chez l'homme ;

c) *causes médicamenteuses.* Celles-ci comprennent les hormones (exemple : œstrogènes, carcinome de l'endomètre) et les anti-néoplasiques. Le délai d'apparition de la tumeur est généralement long et le risque de 7 à 12 p. 100. Cependant, il existe dans certains cas une relation dose-réponse. Les produits

trop nocifs ont été retirés du commerce et il faut peser les indications thérapeutiques en fonction du bénéfice escompté.

d) *causes d'environnement.* Les carbures polycycliques de la fumée du tabac sont étroitement liés aux carcinomes bronchiques épidermoïdes.

- **Prévention et détection**

La prise de conscience de l'importance des facteurs chimiques a fait créer des tests de laboratoire, soit par expérimentation animale, mais ceux-ci sont longs et coûteux, soit par action sur des souches bactériennes mutantes. Cette dernière méthode repose sur le postulat que l'effet mutagène au niveau de l'ADN des bactéries est lié à l'effet carcinogène. Ce test sert de présomption pour retirer des produits potentiellement nocifs du commerce, mais ne peut être extrapolé à l'homme avec certitude.

Causes physiques

- **Les radiations ionisantes** (rayons X, rayons γ et particules) agissent également en entraînant des altérations de l'ADN cellulaire (mutations). L'expérimentation animale a montré que l'irradiation générale entraînait des lymphomes et des leucémies, alors que l'irradiation locale n'avait pas le même effet. Cependant celle-ci a un rôle carcinogène initiateur, qui peut n'être révélé que secondairement par un agent promoteur (exemple : l'huile de croton) favorisant l'éclosion secondaire d'un carcinome cutané. Ce schéma général se retrouve chez l'homme. Les irradiés des bombes atomiques ou les irradiations corporelles étendues diagnostiques ou thérapeutiques entraînent l'apparition de leucoses myéloïdes aiguës ou chroniques (mais pas de leucoses lymphoïdes chroniques), après un délai de six à sept ans. Il existe une relation dose reçue-effet carcinogène. A l'opposé, les irradiations locales itératives à petites doses sont liées à l'apparition différée (10 à 15 ans) de carcinomes (rôle initiateur). Par exemple : des carcinomes papillaires de la thyroïde surviennent après des irradiations lors de l'enfance (pour des végétations adénoïdes, une adénopathie ou irradiations médiastinales pour un gros thymus). De même, les radiodermites des radiologues évoluent vers des carcinomes épidermoïdes. De plus, il semble exister un lien statistique entre les carcinomes mammaires et les radiographies de thorax multiples lors de la puberté. Les effets des rayonnements ionisants provenant d'isotopes radioactifs ont été décrits initialement avec le radon inhalé, qui donnait des carcinomes pulmonaires (le même risque existe dans les mines d'uranium), puis le radium qui servait à peindre les cadrans fluorescents (cancer de la lèvre). Il y a quelques années (1928-1955), le thorotrast (produit de contraste radiologique radioactif) a dû être retiré du commerce, car il se stockait dans les cellules du système réticuloendothélial et induisant des angiosarcomes du foie. Par contre, il n'y a pas d'effet carcinogène connu de la curiethérapie (application thérapeutique temporaire locale d'isotopes radio-actifs).

– **Les rayons ultraviolets** sont un important facteur carcinogène pour les revêtements cutanés. Si les carcinomes épidermoïdes des régions découvertes sont bien connus chez les gens exposés de façon durable au soleil, il est apparu également que les mélanomes malins étaient liés à cette exposition. En effet, les populations blanches émigrées en Australie et en Israël développent ce type de tumeur plus fréquemment que dans leurs pays d'origine. Une place à part est à faire au xeroderma pigmentosum, qui est une maladie héréditaire autosomique récessive mortelle de l'enfant. Celle-ci se traduit par une efflorescence de carcinomes cutanés de tous types dans les régions exposées à la lumière. L'étude expérimentale des fibroblastes cutanés *in vitro* a révélé qu'ils sont atteints d'un déficit en endonucléases, qui les rend incapables de réparer les lésions de l'ADN induites par les ultra-violets. La raison pour laquelle ces malades font exclusivement des carcinomes cutanés reste inexpliquée.

Conclusion

La meilleure connaissance de ces agents carcinogènes a amené l'homme à prendre conscience des modifications de l'environnement qu'il créait et à essayer d'en limiter les effets nocifs.

Facteurs génétiques et cancer

Bien que les agents carcinogènes agissent directement à l'échelle moléculaire, la différence de susceptibilité des différents individus exposés à un même risque est un fait médical incontesté. Ceci a amené à étudier les anomalies génétiques prédisposant aux cancers et les anomalies génétiques propres des cellules tumorales malignes.

Anomalies génétiques prédisposant aux cancers

– **Cancers liés à une transmission héréditaire autosomique** : ce sont la naevomatose basocellulaire, les trichoépithéliomes, les adénomatoses endocriniennes multiples, les chemodectomes, la polypose colique familiale, le syndrome de Gardner et le rétinoblastome.

– **Cancers liés à la présence d'anomalies chromosomiques** : les mongoliens (trisomie 21) font 11 fois plus de leucémies que les sujets normaux. Les enfants ayant une délétion du bras long du chromosome 13 sont atteints d'un syndrome malformatif polyviscéral et font fréquemment des rétinoblastomes. Les familles ayant un chromosome philadelphie font souvent des leucémies myéloïdes chroniques. Les maladies héréditaires associées à une fragilité anormale des chromosomes : ataxie télangiectasie, anémie de Fanconi et syndrome de Bloom tendent à développer des lymphomes.

– L'existence de **familles à haute incidence de cancer** sans mode de transmission reconnaissable est également un fait bien établi.

Anomalies chromosomiques des cellules cancéreuses

La connaissance de ces anomalies dépend largement du développement des techniques d'analyse. Seules les anomalies grossières ont été vues initialement, puis les techniques plus fines d'analyse des bandes chromosomiques ont permis de découvrir de nouvelles anomalies. Dans tous les cas, le problème majeur est d'individualiser les mitoses des cellules tumorales et d'éliminer celles des cellules normales du stroma.

– **Historiquement**, le chromosome philadelphe (Phi) a été le premier individualisé au cours de la leucémie myéloïde chronique (translocation d'un fragment du chromosome 22 sur le chromosome 9). Il est présent dans 80 % des cas et touche plusieurs lignées cellulaires (neutrophiles éosinophiles normoblastes et mégacaryocytes). Cependant, il épargne les lymphocytes. Ce fait évoque donc l'atteinte d'une cellule souche partiellement différenciée. Au cours des poussées aiguës ou acutisation, il apparaît un deuxième chromosome Phi dans les cellules blastiques. Celui-ci disparaît lors de la guérison de la poussée (il survient plus rarement une trisomie 8 ou un isochromosome du bras long du chromosome 17).

– **Anomalies chromosomiques des lymphomes et des leucémies** : il s'est avéré qu'il s'agissait généralement d'une translocation ou d'un échange de DNA entre deux chromosomes. Au cours du lymphome de Burkitt, il existe une translocation 8-14. Dans la plupart des autres lymphomes, le chromosome 14 joue le rôle de récepteur, alors que le chromosome donneur est le 8, le 11 ou le 18. Les échanges de matériel entre chromosomes se voient dans les leucémies. Échange 8-21 dans la leucémie aiguë myéloblastique, 15-17 dans la leucémie aiguë à promyélocytes et 9-22 dans la leucémie myéloïde chronique. D'autres translocations balancées ont été retrouvées au cours des leucoses non lymphocytaires (15-17 des leucoses à promyélocytes) et des lymphomes non hodgkiniens (de type 18-14 et de type 8-14).

– **Anomalies chromosomiques des tumeurs solides** : celles-ci sont moins bien connues et sont surtout des délétions avec perte de DNA. La délétion de la bande 14 du chromosome 13 est liée au rétinoblastome que celui-ci soit héréditaire ou non. La délétion de la bande 13 du chromosome 11 est liée à l'aniridie et un néphroblastome survient dans 33 p. 100 des cas. Le carcinome anaplasique à petites cellules du poumon comporte, pour sa part, une délétion des bandes 13 et 23 du chromosome 3. Cependant, il faut tenir compte dans cette interprétation du fait que le caryotype d'une lignée tumorale peut changer au cours de l'évolution. C'est ainsi que l'on explique les aneuploïdies et les hyperdipoloïdies observées dans les tumeurs très évoluées. Le petit nombre des anomalies chromosomiques fixes actuellement reconnues reste

faible par rapport au grand nombre des tumeurs solides. De plus, certaines tumeurs bénignes comme le méningiome sont le siège d'une monosomie 22.

Conséquences conceptuelles de ces faits

– **L'hypothèse d'une mutation** comme origine du cancer a été avancée depuis de nombreuses années. Secondairement, celle-ci a été remodelée en postulant la nécessité de la survenue de deux mutations consécutives. Dans certains cas, la première mutation déclenchante somatique est acquise (ceci permet d'intégrer dans le schéma les notions d'hérédité). Dans d'autres cas, les deux mutations successives sont acquises et concernent uniquement les cellules somatiques. Les cellules les plus sensibles seraient celles qui se multiplient le plus. Cette hypothèse permet d'expliquer le pic de fréquence des carcinomes du jeune enfant, puis l'atteinte des cellules à renouvellement rapide : hématopoïétiques, revêtements épithéliaux.

– **La nature monoclonale à l'origine d'un processus tumoral** solide ou liquide peut être considérée comme bien démontrée de par l'existence, soit d'une anomalie caryotypique fixe, soit de l'expression unique d'un iso-enzyme (exemple : glucose-6-phosphate deshydrogénase). Cependant, les changements de caryotype observés tant dans la leucémie myéloïde chronique que dans les tumeurs solides humaines, au cours de leur évolution, sont en faveur de l'apparition secondaire d'autres clones tumoraux encore plus malins. La sélection de ces clones semble se faire spontanément lors des métastases. Elle peut également être induite par la chimiothérapie ou par la mise en culture.

Contrôle endogène du cancer

Le cancer se développe chez l'hôte à partir d'une cellule initiée devenue tumorale par mutation. Ce développement d'abord local, puis général avec formation de métastases, échappe aux lois de l'homéostasie tissulaire, malgré les systèmes de contrôle existants.

Facteurs de contrôle du développement local

Ceux-ci ont été plus étudiés chez l'animal (grâce à l'expérimentation) que chez l'homme.

Facteurs immunologiques

– **Théorie de la surveillance immunitaire**

Celle-ci a été développée par Burnett sur la constatation qu'il existait des antigènes tumoraux et que ceux-ci étaient capables d'induire une réponse

immune. Il en découlait sur le plan théorique que seules les tumeurs peu immunisantes pouvaient se développer chez un sujet normal et que dans les autres cas il fallait qu'il existe un déficit immunitaire favorisant. De plus, le déficit immunitaire pouvait induire par lui-même des tumeurs. Cette théorie est actuellement refutée de par les faits expérimentaux et l'observation clinique. En effet, les tumeurs d'apparition spontanée *in vitro* s'avèrent être peu immunogènes, alors que celles qui sont induites *in vivo* par des agents carcinogènes chimiques ou viraux sont très immunogènes. De plus, les malades immunodéprimés n'ont pas une efflorescence diffuse de cancers mais n'en développent électivement que certaines variétés, au premier rang desquelles viennent les lymphomes. Les carcinomes des revêtements : peau, lèvre, col utérin, ne surviennent que plus rarement et au décours des traitements immunosuppresseurs. Enfin, l'étude fonctionnelle des cellules lymphocytaires T au cours de la carcinogenèse expérimentale a mis en évidence que celles-ci pouvaient, soit prévenir le rejet d'une greffe tumorale, soit faciliter l'induction d'une tumeur cutanée. Ces faits vont donc à l'encontre de sa supposée fonction de surveillance.

– **Immunosurveillance cellulaire**

Les cellules lymphocytaires T tueuses (NK natural killer) ont un développement indépendant du thymus et sont activées par un système non spécifique (interferon, interleukine 2). Leur effet tumoricide est la base de leur mise en évidence *in vitro* et de leur numération dans un prélèvement. L'existence d'une corrélation entre l'activité NK détectée *in vitro* et la résistance *in vivo* aux greffes tumorales a été bien démontrée chez la souris. Par exemple, les souris beige (C57 BL/6) ont un déficit sélectif en cellules NK et sont particulièrement sensibles aux agents carcinogènes. L'utilisation de sérums anti-asialo-GM1 (composant membranaire des cellules NK) induit un déficit en cellules NK et favorise la prise des greffes tumorales chez la souris. Chez l'homme, au cours de la maladie de Chediak-Higashi, il existe un déficit primitif de cellules NK, qui expliquerait les poussées tumorales aiguës répétitives (phases accélérées) et mortelles observées.

Macrophages. Ceux-ci ne détruisent les cellules tumorales que lorsqu'ils sont activés. Cette activation peut être spécifique (sous l'action des lymphocytes T, lymphokines) ou non spécifique, lors d'une réaction inflammatoire virale, bactérienne ou parasitaire. La dépression des phagocytes mononucléés (macrophages) par le sérum antimacrophages, les toxines, la silice ou le carrageenan favorise l'éclosion et la croissance des tumeurs. Il faut rapprocher de ce fait l'effet toxique de certains carcinogènes pour les macrophages (exemple : fumée de cigarettes, amiante). A l'inverse, la stimulation du système mononucléé phagocytaire *in vivo*, par des infections ou des substances adjuvantes bactériennes (exemple : muramyl dipeptide), entraîne une résistance accrue aux tumeurs. Ce fait reste cependant d'interprétation difficile, car il existe une augmentation simultanée des cellules NK.

– **Anticorps spontanés antitumoraux**

Ceux-ci sont dirigés contre des antigènes viraux, embryonnaires ou même non individualisés. Expérimentalement, il a été démontré que leur rôle était de favoriser le rejet de la tumeur contre laquelle ils étaient dirigés. Ces anticorps ont été retrouvés chez l'homme dans plusieurs cas. Il est ainsi apparu que les cellules des mélanomes et les mycobactéries du BCG possédaient un antigène commun. Dans 90 p. 100 des carcinomes, il y a des anticorps dirigés contre l'antigène T (glycoprotéine précurseur des antigènes des groupes sanguins MN). Ces anticorps ont été retrouvés notamment au cours des cancers du sein, de l'estomac, du poumon et du côlon. Cependant, comme tous les individus normaux possèdent un faible taux de ces anticorps, le rôle de ceux-ci ne peut être retenu que devant un taux élevé.

Facteurs non immunologiques

Ceux-ci sont liés au processus inflammatoire général et comprennent essentiellement les médiateurs chimiques, les interactions biochimiques et les hormones.

– **Médiateurs chimiques**

Les chalones sont des glycoprotéines qui interagissent avec l'AMP cyclique et régissent l'induction de la synthèse d'ADN. Elles régulent donc la multiplication cellulaire. Le taux sanguin des chalones s'avère être augmenté chez les sujets porteurs d'un cancer.

Les lipoprotéines cytotoxiques ont été extraites des liquides d'ascite tumoraux expérimentaux. Elles s'avèrent avoir une activité cytotoxique élective sur les cellules tumorales.

Le facteur d'angiogenèse sécrété par les tumeurs agit sur les cellules endothéliales de l'hôte et permet de passer d'un sphéroïde à croissance limitée à une tumeur vraie. L'hôte peut lutter contre ce phénomène par la sécrétion d'un facteur anti-angiogénétique.

– **Interactions métaboliques**

Les systèmes d'oxydation cellulaire sont impliqués dans les processus tumoraux. La destruction des cellules tumorales par les macrophages se fait par la production et la secrétion de peroxydes. L'auto-oxydation des radicaux SH (thiol) favorise la destruction des cellules tumorales. L'effet antitumoral des anti-oxydants (sélénium et α tocophérol, vitamine E), de son côté, n'intervient qu'au cours de la carcinogenèse, en prévenant l'activation des carcinogènes chimiques.

L'hormonodépendance de certaines tumeurs a été envisagée préalablement.

Corrélations morphologiques

L'existence de phénomènes locaux à type d'hypersensibilité retardée est un facteur de régression ou de rejet d'une tumeur expérimentale. Il semble que l'élément important soit le nombre de cellules T présentes localement. Cette immunomorphologie locale est appelée à se développer grâce aux anticorps monoclonaux.

Facteurs de contrôle de la dissémination tumorale

La grande majorité des cellules tumorales qui migrent dans l'organisme sont détruites par les macrophages et les cellules NK. Cependant, certaines cellules tumorales s'avèrent extrêmement adaptatives et arrivent quand même à former des colonies à distance (métastases).

Cas particuliers

– **Cellules tumorales dormantes** : au cours de certains cancers, il existe des métastases d'apparition très tardive (au-delà de 5 ans). Celles-ci font discuter la possibilité de cellules tumorales provenant de la tumeur initiale, qui auraient la propriété de demeurer longtemps quiescentes avant de se réactiver. Ce phénomène est classique au cours des carcinomes mammaires et des mélanomes. Dans les autres cas, l'apparition d'un deuxième foyer carcinomateux fait discuter l'existence, soit d'une métastase à révélation tardive, soit l'émergence d'une deuxième tumeur.

– **Régression spontanée des cancers** : celle-ci est définie comme la réduction de taille ou la disparition complète d'une tumeur typée histo-pathologiquement et ce en dehors de toute thérapeutique.

Ces faits sont exceptionnels et doivent faire toujours rechercher une erreur de diagnostic initial. Ils surviennent essentiellement pour 4 types de cancers : les naevocarcinomes, les hypernéphromes, les choriocarcinomes et les neuroblastomes.

Dans les deux premiers cas, soit il y a un problème de définition diagnostique, soit il y a régression immunologique vraie. Dans les deux derniers cas, l'évolution favorable est liée, soit à l'apparition d'une différenciation tumorale (maturation en ganglioneurome d'un neuroblastome), soit à l'expression d'antigènes d'histocompatibilité parentaux (choriocarcinome).

4e partie

Cadres pathologiques en développement

Pathologie iatrogénique

Ce terme recouvre toutes les pathologies, résultant de, ou causées par l'activité professionnelle des médecins et des chirurgiens que ce soit dans un but diagnostique ou thérapeutique. La notion de danger de certains gestes médicaux en fait donc peser l'indication selon l'avantage qui en découlera pour le malade (fig. 80).

Accidents et incidents liés aux actes diagnostiques

La prise de conscience de leur fréquence a conduit à développer des techniques nouvelles non invasives (exemple : tomodensitométrie).

• *Les cathétérismes* peuvent être la cause de complications locales à type d'hématome ou de thrombose. Il s'y surajoute des complications à distance par migration d'un fragment de cathéter (embolie) ou par inoculation septique (septicémies ou choc à gram négatif des explorations urologiques). (Les troubles du rythme cardiaque transitoires n'ont pas de base morphologique). Les exceptionnelles complications mortelles sont liées à des fausses routes (exemple : perforation cardiaque source d'un hémopéricarde ou perforation vésicale avec uropéritoine). C'est dans ces cas, que le trajet anormal doit être soigneusement mis en évidence lors de l'autopsie.

• *Les opacifications radiologiques* par produits iodés sont la source d'accidents allergiques généraux pouvant entraîner un choc mortel, sans

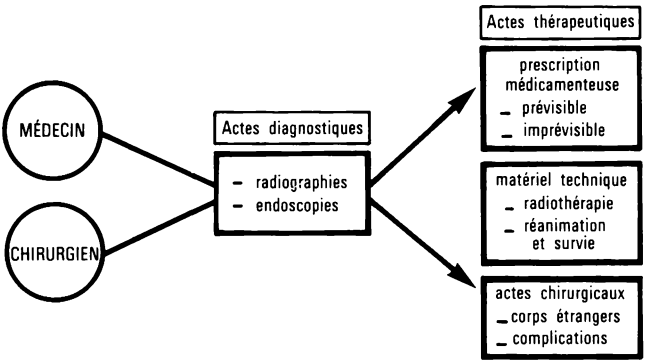


FIG. 80. — *Pathologie iatrogénique.*

lésion anatomique décelable. Dans d'autres cas, il surviendra seulement une tubulonéphrite interstitielle toxique, notamment chez les diabétiques ou les patients atteints de myélome. Enfin, l'obstruction trop sélective d'un tronc artériel peut être la cause d'un infarctus (exemple : infarctus du myocarde en cours de coronarographie).

• *Les endoscopies* sont exceptionnellement compliquées de perforations viscérales par biopsie (exemple : vessie). Cependant, des hémorragies secondaires graves peuvent survenir au décours d'une biopsie hémorragique par chute d'escarre (exemple : biopsie bronchique).

• *Les ponctions biopsies* utilisées largement en pathologie rénale, hépatique et mammaire peuvent entraîner des hémorragies locales.

Pathologies rattachées aux thérapeutiques médicales et chirurgicales

Traitements médicaux purs

Les médicaments sont la cause de multiples pathologies induites. Le mécanisme biologique sous-jacent est soit toxique, soit allergique. La toxicité d'un médicament suit une relation dose-effet nette et peut être liée à une toxicité directe par surdosage ou à une toxicité indirecte par défaut d'élimination ou interaction métabolique (exemples : induction enzymatique, synergie, etc.). La réaction allergique à l'opposé est imprévisible et indépendante de la dose. La sensibilisation peut être directe, le médicament étant un haptène ou indirecte nécessitant une transformation ou une fixation anormale dans l'organisme. Le rôle diagnostique du pathologiste est quotidien dans ce domaine et ne s'adresse qu'aux lésions tissulaires liées à l'action médicamen-

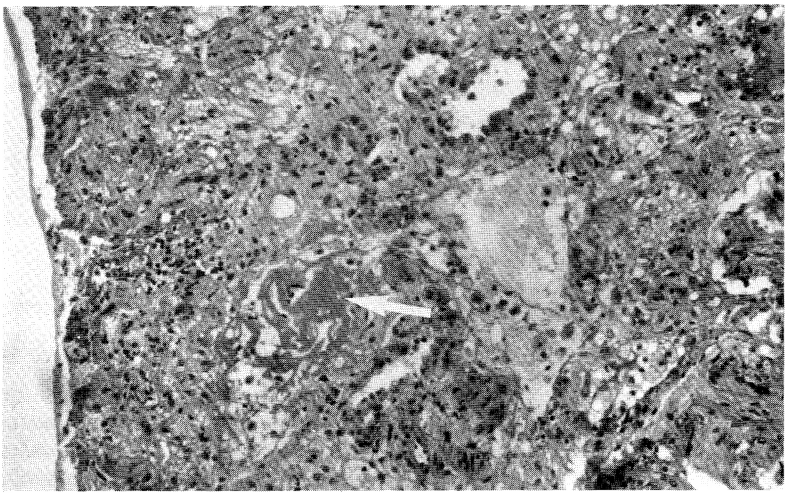


FIG. 81 a. — *Lésions alvéolaires diffuses terminales (autopsie). Causes multiples : infectieuses, toxiques (oxygène), médicamenteuses (antimitotiques), shock, radiothérapie ou autres.*

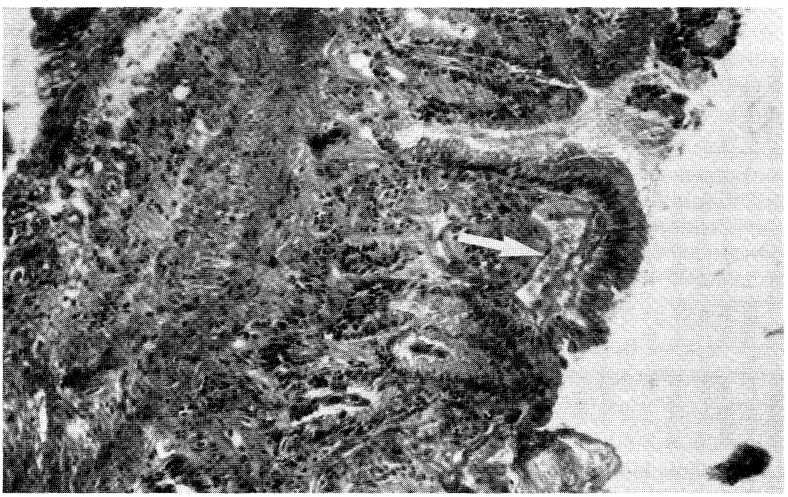


FIG. 81 b. — *Biopsie d'une rectite radique évolutive ancienne comportant des vaisseaux dilatés et hyalinisés dans une muqueuse atrophique.*

teuse. Celles-ci sont syndromiques non spécifiques et correspondent toujours à une série de possibilités qui doivent être analysées en fonction des données cliniques.

– Carrefours métaboliques et/ou émonctoires des médicaments

1) *Le foie* est souvent atteint et il est exploré par la biopsie hépatique. Les lésions aiguës sont soit celles d'une hépatite aiguë, cytotoxique avec nécrose, dégénérescence et stéatose des hépatocytes (exemples : halothane, furosémide, isoniazide), soit celles d'une hépatite cholostatique pure (exemple : chlorpromazine, stéroïdes anabolisants et contraceptifs). Des lésions chroniques peuvent succéder à l'étape précédente ou être dues à d'autres causes, exemple : fibrose (méthotrexate), cirrhose (dérivés arseniées), hépatite chronique active (α méthyldopa, nitrofurantoïnes). Les lésions vasculaires sont plus rares, qu'il s'agisse d'une maladie veino-occlusive (thioguanine) ou de lésions de peliose (dilatation kystique des sinusoïdes). Il en est de même des tumeurs bénignes (adénomes) ou malignes (carcinomes), liées à la prise de stéroïdes anabolisants ou contraceptifs.

2) *Le rein* est le siège électif des tubulonéphrites aiguës interstitielles toxiques, causes d'épisodes d'oligoanurie. Les cellules des tubes contournés proximaux sont nécrosées sans qu'il y ait d'altérations de la membrane basale et il existe un œdème interstitiel (exemple : antibiotiques, antifungiques, halothane, glafénine, produits de contraste radiographique, dextran, métaux lourds). Les autres pathologies sont plus rares, qu'il s'agisse de simples tubulopathies ou de néphropathie d'hypersensibilité à type de néphrite aiguë interstitielle, d'angéites ou de glomérulonéphrites (pénicillines, sels d'or et de mercure). Les lésions de néphrose osmotique, bien que frappantes en morphologie, n'ont pas de corrélation lésionnelle clinique, sauf pour le dextran. La microvacuolisation du cytoplasme des cellules des tubes contournés proximaux est liée à la réabsorption d'un produit hyperosmolaire (glucosé hypertonique, mannitol, dextran). Les nécroses papillaires rénales sont diagnostiquées sur la présence de fragments de papilles dans les urines hématiques et doivent faire rechercher la prise abusive d'analgésiques composés (aspirine, phénacétine et paracétamol).

– Interfaces avec le milieu extérieur

Celles-ci peuvent être lésées soit par un effet local, soit traduire localement un effet général.

1) *Le revêtement cutané* traduit souvent les réponses médicamenteuses systémiques sous forme d'éruptions érythémateuses (érythème polymorphe, urticaire) ou sous forme de toxidermies bulleuses (localisées ou généralisées). Les produits le plus souvent incriminés sont l'iode, le brome, les salicylés, les barbituriques, les sulfonamides et l'antipyrine. L'épidermolyse nécrosante suraiguë de Lyell répond à des formes graves généralisées. L'épiderme y est décollé par une nécrose étendue de ses couches profondes. Des photosensibili-

sations et des pigmentations surviennent aussi. Les accidents cutanés locaux, pour leur part, répondent plus volontiers à une agression de type caustique (exemples : permanganate, podophylline, etc.).

2) *Le poumon* est le siège de pathologies interstitielles qui sont l'objet de biopsies à visée diagnostique. Les pneumopathies lipidiques avec accumulation endoluminale de cellules spumeuses font rechercher une inhalation locale (gouttes nasales, huiles minérales laxatives) ou la prise de médicaments, telle la cordarone. Les fibroses interstitielles diffuses sont induites par de nombreux médicaments antinéoplasiques (bléomycine, nitroso-urées, mitomycine, méthotrexate, agents alkylants). Les pathologies d'hypersensibilité sont plus exceptionnelles : sensibilisation à la poudre de post hypophyse, infiltrat à éosinophile des nitrofurantoïnes.

3) *Le tube digestif* est atteint à ses deux extrémités. Les ulcères gastro-duodénaux sont liés aux anti-inflammatoires (corticoïdes, phénylbutazone, indocid). La pathologie colique peut être liée à la prise inconsidérée de laxatifs à base de phénol, qui donnent des dépôts pigmentaires dans les macrophages du chorion (mélanose) et une hyperplasie de la musculaire muqueuse. Les antibiotiques (céphalosporines) entraînent l'apparition de colites pseudo-membraneuses par sélection de germes (clostridium difficile) et les antimitotiques donnent des colites par altération des défenses locales et générales.

4) *La vessie* a un rôle de réservoir qui peut concentrer des dérivés toxiques. L'endoxan s'est avéré pouvoir induire des tumeurs vésicales.

– **Systèmes profonds**

1) *Organes hématopoïétiques.* Les pancytopénies périphériques sont dues soit à un effet thérapeutique extrême (antimitotiques), soit à un effet toxique idiosyncrasique (chloramphénicol) sur la moelle. Celle-ci est alors désertique et œdémateuse sur la biopsie. Les anémies hémolytiques révélant une enzymopathie et les agranulocytoses allergiques (aminopyrine) sont plus rares. Les adénites inflammatoires liées à la prise de phénitoïne sont rares. Les antimitotiques utilisés de façon prolongée induisent électivement des leucoses et des hématosarcomes. On appelle infection opportuniste le développement anormal de germes peu pathogènes à l'occasion d'un déficit immunitaire induit. Des hémochromatoses secondaires surviennent au décours de transfusions sanguines itératives.

2) *Tissu conjonctif* : il existe des maladies de Dupuytren secondaires à la prise de phénitoïne, des ostéoporoses dues aux corticostéroïdes et des fibroses rétropéritonéales par prise de méthylsergide. Des tableaux de collagénose peuvent être également induits (exemple : syndrome lupique du pronestyl).

3) *Encéphale* : celui-ci peut stocker anormalement les métaux lourds, notamment chez les malades hémodialysés (aluminium, bismuth). Ces derniers induisent des manifestations démentielles. Le diagnostic repose sur la

mise en évidence des métaux lourds par micro-analyse en microscopie électronique des biopsies tissulaires.

4) *Glandes endocrines* : l'aménorrhée après prise prolongée de contraceptifs est le plus souvent en cause. Elle est due à la mise au repos persistante de l'ovaire et/ou de l'endomètre qui persiste, après l'arrêt du médicament.

- **Tératogenèse** : ce terme recouvre les causes des malformations congénitales. Les médicaments ne sont incriminés que dans 2 à 3 p. 100 des cas et il a été démontré qu'il existe un polymorphisme génétique de sensibilité chez l'homme. Les lésions observées dépendent de la période du développement à laquelle ils interviennent. Les plus souvent incriminés sont les androgènes, les antifoliques, la thalidomide (phocomelie) et le mercure. Les hypoglycémiants oraux et les anticonvulsivants sont probablement tératogènes chez l'homme, mais ce fait doit être confirmé. La prévention de ce risque repose sur l'expérimentation animale dans deux espèces au moins (furet et lapin). En effet, il existe de nombreuses variations de sensibilité, selon l'espèce en cause.

La radiothérapie

- **Principes** : cette méthode thérapeutique tue les cellules par irradiation. Les rayonnements utilisés sont électromagnétiques ou particulaires. Ils agissent par radiolyse de l'eau et donnent des radicaux libres, qui vont altérer les molécules voisines (ADN). Les rayonnements électromagnétiques donnent une irradiation dispersée tout au long de leur trajet et sont peu actifs sur les cellules en phase de synthèse d'ADN. Les rayonnements particulaires ont un effet ionisant plus concentré et régulier. Ils agissent même pendant la période de synthèse de l'ADN. *In vitro*, il existe une relation linéaire entre la dose d'irradiation et l'importance des lésions cellulaires. Ces lésions ne sont pas toujours immédiatement visibles et ne se révèleront que lors des divisions ultérieures (mort cellulaire différée). Il n'y a pas de différence de sensibilité significative entre les cellules tumorales et les cellules normales. La radiosensibilité des cellules est liée à leur vitesse de renouvellement. La plus grande sensibilité des cellules lymphoïdes même tumorales par rapport aux autres tissus explique les bons résultats de la radiothérapie pour les lymphomes. Les tumeurs humaines sont toujours des cibles composites (cellules tumorales et stroma) de volume imprécis et de siège souvent profond.

- **Pathologie de l'irradiation** (fig. 81 b)

1) *Les lésions radiques aiguës* dépendent plus de la quantité d'irradiation délivrée à chaque séance et de sa répartition dans le temps que de la dose totale reçue. Les tissus réagissent aux morts cellulaires par des phénomènes de réparation et de recrutement. Les tissus les plus sensibles sont la source des principales complications. La moelle hématopoïétique doit être protégée pour éviter l'aplasie qu'induit les irradiations totales. La peau du territoire en

cause est épilée. Les muqueuses sont le siège d'ulcérations aiguës. Le tube digestif, pour sa part, est plus vulnérable dans ses portions fixes (extrémités). Les œsophagites aiguës et les rectites aiguës sont des complications fréquentes. Morphologiquement, il existe une nécrose aiguë des cellules épithéliales et une réaction inflammatoire œdémateuse avec nécrose capillaire. Les radiodermites aiguës sont rares et sont liées à des erreurs de dosage.

2) *Les lésions intermédiaires* surviennent après un délai de 2 à 3 mois et touchent électivement le poumon et le péricarde. Elles dépendent tant du fractionnement des doses que de la dose totale reçue :

a) *le poumon radique* est peu symptomatique cliniquement et il est dépisté par la radiographie. La phase pneumonique comporte des lésions parenchymateuses prédominantes. Il existe une desquamation des cellules épithéliales qui ont des noyaux irréguliers. Il s'y associe souvent des membranes hyalines bronchiolaires et un œdème septal. Les capillaires et les artérioles sont le siège de thromboses focales auxquelles s'associent une prolifération intimale et une hyalinisation de la média. Les lésions bronchiques et pleurales sont souvent plus discrètes. L'évolution se fait soit vers la régression, soit vers la constitution d'une fibrose pulmonaire séquellaire ;

b) *la péricardite constrictive* post-radique correspond à un épaississement fibreux non inflammatoire du péricarde. Les complications de myocardite et de sténose coronaire sont rares ;

c) *l'irradiation de la moelle épinière* est à éviter car elle peut donner des paresthésies transitoires ou une myélite grave.

3) *Complications tardives* :

a) *les cicatrices évolutives* sont constituées d'une atrophie épithéliale qui repose sur un tissu conjonctif collagène dense (fibrose) parfois nécrosé au sein duquel les vaisseaux sont obstrués par une prolifération endothéliale et une hyalinisation de leur paroi. La genèse de ces lésions peut être attribuée à la révélation tardive des altérations endothéliales et des modifications des protéines de structure. Ces altérations sont la cause de séquelles persistantes invalidantes et évolutives (exemples : rectite radique, ostéonécrose des maxillaires post-radique, fistules, radiodermite, etc.) ;

b) *les tumeurs induites* sont généralement d'apparition tardive et peuvent être de tous les types. Les plus fréquentes sont les carcinomes cutanés, les sarcomes conjonctifs et les leucoses ;

c) *les retards de croissance* chez l'enfant apparaissent dans le territoire irradié.

Traitements chirurgicaux

– **Technique anesthésique** : les accidents médicamenteux sont rares : chocs à la xylocaïne lors d'une anesthésie locale, arrêt cardiaque à l'induction d'une anesthésie générale, hépatotoxicité de l'halothane. Les accidents transfusion-

nels par erreur de groupe sont devenus exceptionnels (hémolyse aiguë source d'un choc avec tubulonéphrite aiguë interstitielle). La circulation extracorporelle trop prolongée est la source d'un syndrome d'inefficacité cardiaque et de thromboses multiples pulmonaires mal expliquées. Il existe également des sténoses de canulation des artères coronaires de révélation différée.

– **Technique opératoire**

1) *Les corps étrangers* sont la principale cause d'incidents. Une compresse oubliée s'enkyste dans une loge fibreuse constituée d'une réaction à corps étranger. Les fils résorbables (catgut : collagène de mouton) peuvent être rejetés par le même processus tout au long d'une zone de suture. Les prothèses sont également engainées par ce même processus et peuvent libérer par usure des fragments (exemple : fragments de prothèse de hanche retrouvés dans la synoviale adjacente ou migration ganglionnaire de fragments de silicone donnant une volumineuse adénopathie à corps étranger dans le territoire de drainage).

2) *Les défauts techniques* comprennent les maladresses (exemple : rupture de rate due à un écarteur) et les difficultées techniques dues à des adhérences (exemple : plaie aortique). Les lâchages de suture sont exceptionnels (exemple : abcès après suture digestive) et doivent être recherchés systématiquement dans toute mort post-opératoire immédiate. Ils sont souvent de cause infectieuse.

3) *Les défauts d'aseptie et de préparation* sont rares, qu'il s'agisse de fausses routes alimentaires chez un patient mal préparé ou d'une inoculation septique du péritoine lors d'une intervention sur occlusion colique (abcès sous-phrénique). La sélection de germes résistants dans un bloc opératoire pose le problème de sa stérilisation.

4) *Les complications post-opératoires* peuvent être immédiates (exemple : syndrome de lâchage du moignon appendiculaire au 5^{e} jour) ou différées (exemple : brides péritonéales, péricardites post-thoracotomies). Les complications tardives sont souvent médicales : anémie mégaloblastique post-gastrectomie, syndrome de l'anse borgne, pathologie de la bouche d'anastomose d'une gastrectomie, cicatrices vicieuses.

Pathologie de la survie technique

Techniques de réanimation

– **Réanimation respiratoire** : l'utilisation trop prolongée de sondes d'intubation à ballonnet est la source de sténoses trachéales séquellaires.

La ventilation assistée apporte de l'oxygène de façon non physiologique et celui-ci s'avère être toxique pour le parenchyme pulmonaire. Il en résulte des atélectasies de l'œdème, des hémorragies alvéolaires, des réactions inflammatoires, des dépôts de fibrine et un épaississement hyalin des cloisons

alvéolaires. La lésion principale semble être une destruction des cellules, endothéliales à laquelle se surajoutent des altérations de l'épithélium de revêtement. En fait, souvent, il s'agit de malades ayant en plus des lésions de choc et/ou une pathologie infectieuse surajoutée, si bien qu'il est parfois difficile de faire la part des différents éléments en cause. Il en résulte dans les formes graves des lésions diffuses alvéolaires comportant une métaplasie cubique de l'épithélium de revêtement et une fibrose interstitielle lâche. Si ces lésions sont étendues, le malade devient totalement dépendant de la machine jusqu'à un accident ultérieur mortel (fig. 81 a).

– **Réanimation cardiaque** : un arrêt cardiaque prolongé peut être récupéré alors qu'il a entraîné une mort cérébrale ou des lésions cérébrales ischémiques irréversibles. Ce type de pathologie se rencontre dans la période néonatale et chez l'adulte insuffisant coronarien.

– **Réanimation rénale** : l'hémodialyse rénale chronique substitutive peut être maintenue sans accidents majeurs, environ dix ans. Elle favorise l'apparition de lésions de vieillissement accéléré avec constitution d'une surcharge lipofuscinique polyviscérale. Les accidents athéromateux, notamment cardiaques, augmentent de fréquence et la majorité des sujets non vaccinés contractent le virus de l'hépatite B. Elle n'évite ni l'apparition des péricardites, ni les ostéodystrophies rénales acquises par hyperparathyroïdie des insuffisants rénaux chroniques.

– **Réanimation digestive** : la nutrition parentérale continue permet la survie des enfants ayant un grêle court ou des malades dénutris. Elle favorise les infections opportunistes par dépression de la phagocytose et de la bactéricidie.

Techniques de greffe

– **Greffe médullaire** : les greffes de moelle hématopoïétique sont bien tolérées quand il s'agit d'autogreffe. Les hétérogreffes sont, cependant, les plus fréquentes et posent plus le problème de l'apparition d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) que celui de leur rejet. Les signes cliniques de rejets sont pauvres : éruption cutanée. Les signes pathologiques sont plus nets. Sur la biopsie cutanée, il existe un infiltrat inflammatoire dont les lymphocytes pénètrent l'épiderme et entraînent la nécrose des épidermocytes de voisinage. La biopsie rectale montre une infiltration inflammatoire lymphocytaire, qui détruit le fond des glandes de Lieberkühn. La moelle hématopoïétique est le siège de foyers de nécrose avec constitution d'étoiles de fibrine et les ganglions lymphatiques sont riches en éosinophiles.

– **Greffe rénale** : les greffes homozygotes sont bien mieux tolérées que les greffes de rein de cadavre. Ces dernières sont cependant les plus fréquentes et donnent lieu à des manifestations de rejet. Le rejet suraigu correspond à une hémorragie interstitielle précoce du greffon qui se complique rapidement de thromboses artérielles et nécessite son ablation. Le rejet aigu réversible

survient durant la première semaine. La biopsie montre un œdème interstitiel diffus associé à un infiltrat inflammatoire diffus à cellules rondes se renforçant autour des vaisseaux (lymphocytes, lymphoblastes, macrophages et polynucléaires). La simple ponction cytologique permet également ce diagnostic. Le rejet chronique est dominé par la constitution de lésions artérielles faites d'une prolifération endothéliale associée à une fibrose de la média et à une destruction des lames élastiques. Il peut s'y surajouter une fibrose interstitielle et des lésions glomérulaires de type ischémique ou de type glomérulonéphrite. Ces complications sont à différencier de l'insuffisance rénale initiale du greffon par tubulonéphrite interstitielle, des ruptures spontanées du greffon et des récidives de glomérulonéphrite sur le greffon (à dépôts denses riches en C_3 ou à dépôts mésangiaux d'IgA). Les autres complications sont liées aux médicaments immuno-suppresseurs et anti-inflammatoires.

– **Les autres greffes** : cardiaques, cardiopulmonaires et hépatiques posent des problèmes analogues.

Pathologie de l'environnement et pathologie géographique

1° Pathologie de l'environnement

Celle-ci recouvre toutes les modifications de l'environnement induites par l'homme.

Toxicologie

Accidentelle

Celle-ci est liée à la méconnaissance du risque. Les caustiques ménagers, ingérés accidentellement par les enfants, sont souvent la cause d'œsophagites aiguës graves, évoluant vers la sténose.

Le paraquat, desherbant très répandu, induit un œdème pulmonaire, évoluant vers la fibrose. L'inhalation accidentelle d'oxyde de carbone, provenant de la combustion imparfaite d'un chauffage, peut entraîner la mort. La carboxyhémoglobine donne alors une teinte rosée au cadavre et à ses

muscles très différente des lividités habituelles. La combustion du chlorure de polyvinyle, lors des incendies, libère de grandes quantités d'acide chlorhydrique, qui tuent les individus présents par destruction aiguë de leurs muqueuses respiratoires. L'ingestion par un alcoolique d'éthylène glycol (antigel) entraîne une précipitation aiguë multiviscérale, à prédominance rénale, de cristaux d'oxalate.

Socio-culturelle

L'alcoolisme chronique induit des hépatites alcooliques (stéatose, corps de Mallory et infiltrats de polynucléaires), des cirrhoses et des neuropathies. Les cardiomyopathies surviennent électivement au cours de l'alcoolisme à la bière. L'intoxication tabagique favorise l'athérome et les carcinomes tant respiratoires que excréto-urinaires. Les toxicomanies à l'héroïne donnent des hypoxies pulmonaires par œdème hémorragique et par constitution de granulomes à corps étrangers dans les parois des artères pulmonaires. Ceux-ci sont dus aux produits adjuvants injectés (talc, particules de coton...). Ils développent également des glomérulonéphrites allergiques (fig. 84 b).

Professionnelle

Le nickel, utilisé dans de nombreux alliages industriels, peut donner des dermatoses et des carcinomes respiratoires. Les menuisiers font électivement des adénocarcinomes des sinus faciaux pour une raison inconnue. Le tétrachlorure de carbone, solvant industriel ininflammable, donne des intoxications chroniques avec stéatose hépatique et insuffisance rénale. Il existe des tableaux des maladies professionnelles reconnues.

Agroalimentaire

Le rôle carcinogène de certains colorants a fait limiter leur usage. Les conservateurs donnent des réactions allergiques. Le vieillissement accéléré de la bière par le cobalt radioactif donne des cardiomyopathies toxiques aiguës, en cas de surdosage. Les différences de régime alimentaire favorisent l'apparition de tumeurs (exemple : déficit en fibres et tumeurs coliques ; exemple : ingestion d'aflatoxine et carcinomes hépatiques).

Pollution atmosphérique particulaire

Le terme de pneumoconiose recouvre les pathologies pulmonaires dues à l'inhalation de particules, qu'elles soient minérales ou organiques. Le diagnostic repose sur la corrélation entre la notion d'exposition avec l'existence d'une symptomatologie clinique ou radiologique et la mise en évidence, soit des aérocontaminants, soit des lésions qu'ils induisent. L'éventail des possibilités étant très large, leur recherche doit être orientée par

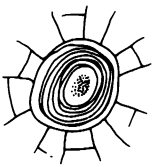
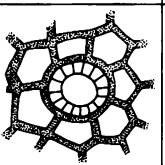
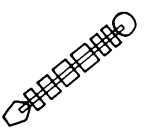
Pathologie	Lésion	Agent (mise en évidence microscopique)		
		optique	électronique	
			analyse	diffraction
Silicose silice Si O_2 + silicate Si O_2 Ca ou Fe (non fibrillaire)	nodule sclérohyalin 	microincinération biréfringentes en lumière polarisée	Si Si Ca ou Fe	 hexagonale
Pathologie liée à l'amiante (silicate fibrillaire) • Asbestose (fibrose pulmonaire) • Autres plaques pleurales mésothéliomes		corps ferrugineux  (fibres libres visibles seulement en microscopie électronique)	Si Mg (chrysotyle antophyllite) Si Fe (crocidolite) Si Fe Mg (amosite)	 alignements linéaires

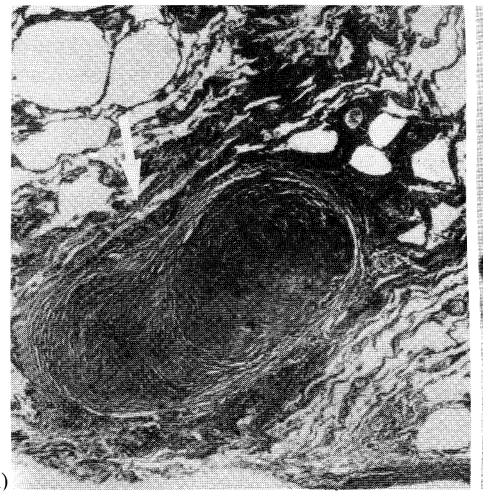
FIG. 82. — *Comparaison entre les lésions dues à la silice pure et à l'amiante (silicate fibrillaire).*

la clinique afin de mettre en œuvre la démarche diagnostique la plus appropriée. Les biopsies pulmonaires chirurgicales donnent un matériel suffisant alors que les biopsies trans-bronchiques sont toujours insuffisantes. En fait, la mise en évidence des particules minérales non digestibles (lutte entre le monde animal et le monde minéral) repose sur des méthodes physiques, alors que les particules organiques ne sont incriminées qu'indirectement par des méthodes immunologiques (fig. 82).

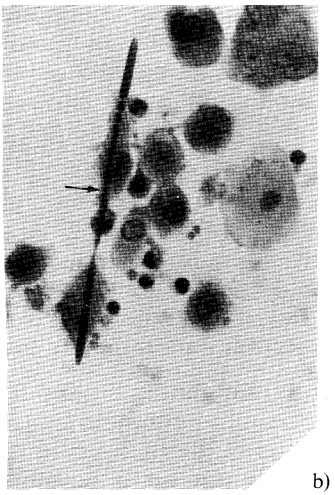
Silicose

Elle est due à l'inhalation de particules de quartz (silice cristalline pure : sable, poussière de roches), différentes des silicates (cristaux de sels de silice).

– **Lésions chroniques** : elles sont dues à une exposition prolongée (20 à 40 ans) à une atmosphère contenant 30 p. 100 de quartz en suspension. Elles sont faites de nodules sclérohyalins, dont la distribution péribronchiolaire, septale et sous-pleurale prédomine dans les lobes supérieurs. Ces nodules sont constitués de lames collagènes concentriques et ont une limite nette. Les cristaux de silicates qu'ils contiennent (contaminant de la poussière inhalée) sont faiblement biréfringents en lumière polarisée (jaunâtres). La silice,



a)



b)

FIG. 83 a. – *Nodule sclérohyalin pulmonaire, tatoué d'anthracose, d'origine silicotique (inhalation de quartz).*

FIG. 83 b. – *Corps ferrugineux retrouvé dans le lavage alvéolaire d'un patient exposé à l'amiante (asbeste).*

elle-même, ne peut être mise en évidence que par microincinération ou microanalyse électronique. Celle-ci étant indestructible et toxique pour les macrophages, les lésions sont évolutives (fig. 83 a).

– **Lésions aiguës** : elles correspondent à une exposition massive qui se révèle en 1 à 3 ans. Elles réalisent un tableau de protéinose alvéolaire (dépôt glycoprotéique intra-alvéolaire en nappe).

– **Complications** : ce sont la confluence des nodules en masse, la constitution d'une fibrose massive, la tuberculisation des lésions et l'association à une polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Caplan). Dans ce dernier cas, il y a des foyers de nécrose bordés par une palissade histiocytaire (nodules rhumatoïdes).

Anthracosilicose

L'anthracose simple par inhalation de particules pures de carbone (charbon) est exceptionnelle. Elle donne des macules d'anthracose, qui tatouent le parenchyme pulmonaire. Celles-ci apparaissent au niveau des divisions des bronchioles respiratoires et sont formées de l'agrégation de macrophages alvéolaires (surchargés en carbone) tant dans les alvéoles qu'autour des bronchioles. A un degré de plus, il y a constitution de nodules palpables

micronodules < 7 mm et macronodules < 1 cm de diamètre. Il s'y associe presque toujours, des lésions de fibrose massive progressive (> 3 cm de diamètre) et des nodules sclérohyalins riches en silice (dus aux roches avoisinantes).

Amiante

Il s'agit d'une famille de silicates cristallins fibrillaires très utilisés dans l'industrie pour leurs propriétés isolantes, corroyantes et ininflammables. La forme serpentine (chrysotyle) est la plus utilisée, alors que la forme amphibole l'est moins (l'amosite et la crocidolyte ont un usage industriel, alors que l'actinolite et l'antophyllite ne sont que des contaminants).

– **Asbestose** : ce terme désigne uniquement la fibrose pulmonaire liée à l'exposition prolongée à l'amiante. Celle-ci prédomine dans les lobes inférieurs et elle est évolutive. Il existe une relation dose effet et le diagnostic repose tant sur la notion d'exposition que sur la mise en évidence de l'amiante.

– **Pathologies liées à l'amiante sans relation dose effet.**

1) *Les plaques pleurales* collagènes hyalines calcifiées se développent sur la plèvre diaphragmatique et latérale. Elles contiennent de l'amiante.

2) *Le mésothéliome* survient chez des gens exposés à l'amiante après un long délai (15-30 ans). Il y a souvent un tabagisme associé et il est plus facile de mettre en évidence l'amiante sur la biopsie pulmonaire que sur la tumeur.

3) *Des carcinomes* pulmonaires et des voies aériennes supérieures sont également liés à l'exposition asbestosique.

– **Mise en évidence de l'amiante**

1) *Corps ferrugineux asbestosiques* : les macrophages sécrètent une gaine de ferritine autour des particules fibrillaires. Ces corps peuvent être trouvés dans le liquide de lavage alvéolaire et dans le tissu pulmonaire (biopsie). La coloration de Perls les met bien en évidence. Ils ont une structure annelée et comportent des renflements à chaque extrémité. La particule minérale centrale n'est pas biréfringente en lumière polarisée. L'analyse par sonde électronique a mis en évidence qu'il s'agissait d'amphibole dans 90 p. 100 des cas et de chrysotyle dans 2 p. 100 des cas. Les 8 p. 100 restants correspondent à divers autres matériaux (fibres de verre, silicate d'alumine, cytosquelette de diatomées..). Dans la population anormale, il y a moins de 50 fibres par gramme de tissu pulmonaire. Chez les sujets exposés, ce chiffre passe à 10 000 ou 100 000. La mise en évidence de ces corps sur les coupes de tissu est aléatoire et elle est presque nulle chez les sujets normaux. La découverte histopathologique de corps asbestosiques, notamment s'ils sont multiples, traduit donc toujours une exposition anormale (fig. 83 b).

2) *Fibres d'amiante libres* : celles-ci sont 30 à 200 fois plus nombreuses que les corps ferrugineux. Elles sont de petite taille et ne peuvent être mises en évidence qu'en microscopie électronique. Il s'agit, exclusivement, de chrysotyle (ces recherches minéralogiques se font sur des fragments fixés dans du formol dépoussiéré. Ces fragments sont pesés puis digérés par de l'eau de javel et les fibres sont recueillies par filtration).

Autres particules minérales

Les soudeurs à l'arc font des sidéroses et les travailleurs des métaux durs (métallurgie des alliages en poudre : Cobalt, tungstène, titane, etc.) font des fibroses pulmonaires.

Alvéolites allergiques extrinsèques

Celles-ci peuvent être dues soit à des agents minéraux ou complexes (Beryllium, dentistes), soit à des particules organiques diverses (exemple : déjections d'oiseaux (IgA aviaires) donnant la maladie des éleveurs d'oiseaux, actinomycètes développés sur des débris végétaux (poumon de fermier, foin, champignonnistes, bagassose : canne à sucre) ou sur des humidificateurs (air conditionné), sensibilisation au coton (byssinose)). Dans tous les cas, la lésion pathologique est alvéolo-interstitielle inflammatoire complexe et peut comporter des foyers tuberculoïdes non nécrotiques.

Radiations

Non ionisantes

Les rayons cosmiques se sont avérés être trop énergétiques et traverser le corps humain, sans créer de lésions, ce qui fait que les astronautes n'ont pas besoin de protection particulière. Les rayonnements électromagnétiques qui atteignent la terre forment un spectre continu dans lequel les ultraviolets (U.V.) A et B agissent sur la peau. Ils ont un effet photochimique sur les grosses molécules qu'ils activent et induisent des réactions chimiques, avec genèse de radicaux libres. Il en résulte des altérations de l'ADN des kératinocytes, des mélanocytes et des fibroblastes. La mode de la surexposition solaire, associée à l'utilisation privative inconsidérée de sources de rayons U.V. à des fins esthétiques, favorise l'apparition de lésions induites. L'élastose solaire (actinique) est le substratum anatomique de la sénescence cutanée. Elle prédomine sur les parties découvertes et elle est due à une synthèse protéique anormale par les fibroblastes altérés. Les kératoses solaires (hyperplasie épithéliale focale) et les carcinomes cutanés traduisent l'atteinte des kératinocytes. Celle des mélanocytes favorise l'éclosion de mélanomes dans les populations blanches vivant sous les tropiques (exemple : Australie).

Ionisantes

– **Irradiation totale** : celle-ci peut être due tant à une bombe atomique qu'à un accident dans une centrale nucléaire. L'irradiation comprend des rayons X (électromagnétiques) et des particules (neutrons). Ceux-ci agissent par radiolyse de l'eau, libérant des radicaux libres, qui altèrent les molécules environnantes, notamment, l'ADN. Tout le problème est de calculer la dose approximative reçue par l'individu.

– **Lésions aiguës** : elles sont essentiellement liées aux neutrons et touchent électivement trois cibles : l'encéphale, le tube digestif et le système hématopoïétique. *L'atteinte cérébrale* ne survient que pour des doses très élevées et elle est très rapide (quelques heures). Elles donnent un syndrome d'hypertension intracrânienne aiguë qui correspond à une nécrose cérébrale aiguë. Le fait que les neurones ne se divisent pas et ne sont pas présumés radiosensibles, fait supposer qu'il existe une lésion endothéliale causale primitive sous-jacente. Le *syndrome intestinal* survient pour une irradiation de 600 à 2 000 rads et ne se révèle qu'au bout de 3 à 5 jours. Il correspond à une nécrose aiguë différée des bordures épithéliales, notamment du grêle. Si le cap des complications infectieuses et de la dénutrition est passé, il y a régénération de l'épithélium intestinal après le sixième jour et guérison en deux semaines. *Le syndrome hématopoïétique* survient même pour des irradiations faibles de 200 à 1 000 rads et a une révélation différée après un intervalle libre de 24 à 36 heures. Il se traduit par une lymphopénie et une aplasie médullaire. Ces deux derniers syndromes correspondent à l'atteinte de cellules à renouvellement rapide très radiosensibles.

– **Effets à long terme** : ceux-ci sont plus liés à l'effet mutagène des rayons X et ont été particulièrement étudiés au Japon chez les survivants des bombes atomiques. Il y a une augmentation de fréquence des cancers, notamment des leucémies, des cancers thyroïdiens, des cancers pulmonaires et mammaires. Les survivants conservent 33 ans après des aberrations chromosomiques lymphocytaires. Les enfants irradiés *in utero* ont eu des retards de croissance et de développement.

– **Irradiation partielle** : celle-ci est rare. Elle a été observée dans les mines d'uranium (exposition au radon, gaz radioactif, qui induit des cancers pulmonaires) et lors de l'utilisation inconsidérée d'isotopes radioactifs (radium utilisé pour peindre des cadrans lumineux induisant des cancers labiaux par suçage du pinceau).

Traumatologie

Elle couvre un large domaine où la rigueur vocabulaire est fondamentale pour des raisons médicolégales.

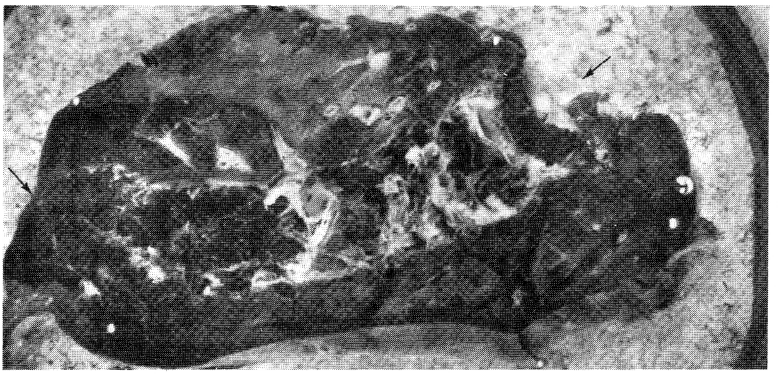


FIG. 84 a. — *Lobectomie d'hémostase pour plaie par balle (trajet cylindrique).*

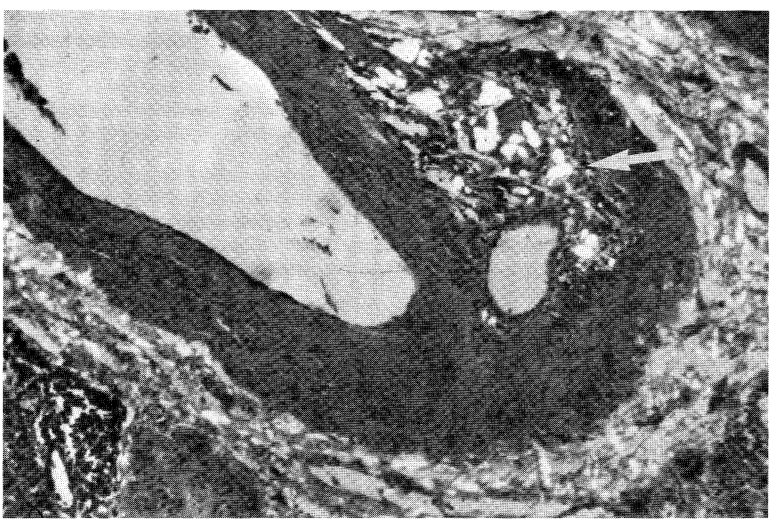


FIG. 84 b. — *Granulomes à corps étrangers (biréfringents en lumière polarisée) dans la paroi artérielle pulmonaire d'un toxicomane. (Lobectomie pour inhalation associée de corps étranger surinfecté).*

Plaies

L'abrasion est l'arrachement plus ou moins complet du revêtement épidermique. La lacération traduit une rupture tissulaire par arrachage (exemples : viscères profonds, foie, rate, etc.) alors que l'incision répond à l'action d'un objet tranchant. Une plaie est dite pénétrante quand elle dépasse le plan cutané en profondeur. Les plaies par coup de couteau ont un orifice unique et peuvent léser des viscères profonds. Les plaies par balle comportent un orifice d'entrée et un éventuel orifice de sortie. Les lésions tissulaires sont toujours amplifiées le long du trajet du projectile par l'énergie qu'il transmet aux tissus. Une propagation dans un tissu mou donne un cylindre lésionnel par destruction tissulaire et arrachage vasculaire (exemple : plaie pulmonaire). Quand il y a participation osseuse, il survient une projection conique divergente, qui fait qu'à un petit orifice d'entrée intracrânienne, il correspondra un large territoire de destruction cérébrale et un volumineux orifice de sortie (fig. 84 a).

Autres lésions

Les fractures de jambe peuvent donner une embolie graisseuse pulmonaire cause d'un œdème hémorragique. Les écrasements musculaires étendus libèrent de la myoglobine, qui donne une tubulonéphrite interstitielle aiguë. Les décompressions brutales en altitude (avion) et les souffles d'explosion induisent des œdèmes pulmonaires lésionnels. Les brûlures graves correspondent à une nécrose de coagulation des tissus atteints. En cas de brûlure électrique, les limites sont nettes et les lésions ne concernent que les orifices de pénétration du courant au niveau du revêtement cutané.

2° Pathologie géographique

Elle répond aux variations naturelles de l'environnement. Par exemple, la pathologie tropicale est dominée par les parasitoses. Par exemple, la primo-infection à histoplasma capsulatum est plus fréquente dans le centre de l'Amérique du Nord que la primo-infection tuberculeuse. Ceci conduit à des différences d'enseignement et de pratiques médicales selon les latitudes.

Autopsie

L'analyse post-mortem du corps humain apporte de nombreux renseignements médicaux. Certes, cette technique, qui a été la base de la méthode anatomo-clinique peut paraître désuète et déclinante, mais elle reste utile dans les centres hospitalo-universitaires et médico-légaux.

Biologie du cadavre (thanatologie)

– **Données macroscopiques** : le refroidissement du corps est progressif en 15 à 30 heures. Il apparaît une rigidité cadavérique entre la 2e et la 8e heure. Celle-ci commence par la machoire, puis s'étend au cou et aux membres. Elle est due à la coagulation de la myosine musculaire, induite par l'acidose locale. Elle disparaît spontanément au bout de 72 heures et ne réapparaît pas si elle a été rompue. Les hypostases violacées (lividités cadavériques) sont fixes dès la 5e heure. Elles correspondent à la perte du tonus vasculaire et à la sédimentation déclive du sang. La putréfaction apparaît initialement au niveau du cœcum et entraîne l'apparition d'une tâche verte abdominale dès le 2e jour en été et le 8e en hiver. Le sang coagule après avoir sédimenté dans les cavités cardiaques et donne des caillots gélatineux stratifiés (hématies déclives) qui moulent les cavités sans adhérer aux parois. La vessie et le rectum sont vides du fait du relâchement des sphincters lors de l'agonie.

– **Données microscopiques** : l'autolyse cadavérique atteint les différents viscères de façon systématique et progressive. Les plus sensibles sont la médullo-surrénale, le pancréas, la muqueuse du grêle et le tube contourné du rein. Le foie et les organes hématopoïétiques y font suite, puis viennent les autres tissus. Ces phénomènes de nécrose post-mortem ont la particularité de ne pas entraîner de réaction inflammatoire, ce qui permet de les reconnaître. Les lésions fines ultrastructurales sont encore plus précoces et limitent les indications de la microscopie électronique.

– **Données biologiques** : les prélèvements doivent être précoces pour être fiables. Dans le sang, le taux des protides, de l'urée et de la bilirubine sont assez stables. Par contre, le glucose doit être dosé préférentiellement dans le liquide céphalo-rachidien (diabète, hypoglycémie). Les bactéries intestinales tendent à diffuser le long des vaisseaux dans les viscères. Les prélèvements bactériologiques post-mortem, même parfaitement stériles, peuvent être contaminés par ces germes, ce qui rend leur interprétation difficile. Bien entendu, la découverte d'un agent pathogène non saprophyte (exemple : bacille de Koch...) reste d'une grande valeur. Les germes anaérobies des septicémies tendent à proliférer en petites colonies dans la paroi des vaisseaux

(il faudra les différencier des agrégats bactériens poussant dans l'eau gélatinée, qui sert à coller les coupes). Des cultures de fibroblastes peuvent être réalisées sur un prélèvement aponévrotique stérile, 12 à 24 heures après la mort, si un caryotype ou une étude biochimique ultérieure sont nécessaires.

Autopsies faites par intérêt scientifique

Celles-ci sont courantes dans les centres hospitalo-universitaires et répondent à trois buts : didactique, diagnostique et de recherche. Le médecin demandeur doit toujours fournir le dossier clinique et préciser les points d'intérêt de l'observation.

– **Technique** : l'inspection du cadavre doit rapporter toutes les lésions visibles. Une incision cutanée discrète (cachée ultérieurement par les vêtements) permet les prélèvements viscéraux. Chaque viscère peut être disséqué séparément *in situ*, ou une éviscération initiale en monobloc peut être réalisée. La dissection minutieuse des viscères dresse l'inventaire des lésions et conduit à des prélèvements orientés pour l'étude histopathologique. Plus les prélèvements seront précoces, meilleure sera la conservation cellulaire. (Ceci conduit au développement des techniques d'effraction précoce : biopsies à l'aiguille, biopsie à travers une incision cutanée, qui seules permettent la microscopie électronique et des techniques fines).

– **Résultats** : l'élément *didactique* est d'apprendre à l'étudiant en médecine la corrélation anatomoclinique. Il s'y surajoute le contrôle de techniques nouvelles (exemple : corrélation avec les résultats du scanner). L'apport *diagnostique* est, d'une part, la vérification de l'exactitude du diagnostic médical, d'autre part, la découverte de lésions insoupçonnées dans 22 p. 100 des cas et celles-ci auraient changé l'attitude thérapeutique dans 10 p. 100 des cas. L'analyse des causes de mort met en évidence qu'il existe toujours une superposition de faits, comprenant, d'une part, une cause principale d'hospitalisation et d'autre part, une cause immédiate du décès. Il peut s'y ajouter des lésions associées. L'apport à la *recherche* est la mise en évidence de nouvelles entités anatomocliniques et la participation à des études biologiques (exemple : hybridation moléculaire, mettant en évidence, le virus de l'hépatite B dans les carcinomes hépatiques). Malgré tout, dans certains cas, la cause immédiate de la mort ne sera pas retrouvée (exemple : mort de cause métabolique, mort de cause nerveuse, dite par inhibition : ponction pleurale).

Autopsies médicolégales

– **Morts suspectes, criminelles et délictuelles**

Celles-ci ne sont suspectes que de par leurs circonstances de survenue. Par exemple, une mort subite dans la rue révèle un accident cardiaque dans 25 p. 100 des cas. Les morts subites du nourrisson posent un problème plus

difficile. Elles surviennent entre 2 et 4 mois de préférence, la nuit, durant le sommeil et en hiver. Il n'y a pas de cause reconnue à ces morts, qui doivent être différenciées de la fausse route alimentaire (lait intratrachéal) de la déshydratation aiguë et du choc toxique des maladies infectieuses.

Le syndrome des enfants battus est usuel. Les radiographies montrent des fractures multiples d'âge différent auxquelles il s'associe des hématomes et des ecchymoses. Il faut savoir penser à ce diagnostic et ne pas se laisser égarer par des allégations traumatiques accidentelles. Les *hémorragies cérébroméningées* donnent souvent un globe vésical. Il s'agit chez le sujet jeune de ruptures d'anévrysmes malformatifs de l'hexagone de Willis. Il s'y surajoute les hématomes extraduraux (par rupture de l'artère méningée moyenne) et sous duraux post-traumatiques (accidents de la voie publique). Enfin, il existe des hématomes cérébraux avec inondation ventriculaire chez le sujet âgé. Les médecins légistes voient, en plus, les *morts traumatiques* aiguës, accidents de voiture, plaies par balle, par coup de couteau, noyades (submersions). Il s'y surajoute les *suicides* par pendaison et les *intoxications*. Les prélèvements toxicologiques sont alors systématiques et se font sans fixateur afin de permettre des dosages ultérieurs.

Autopsie des cadavres donneurs de greffe.

L'autopsie des cadavres sur lesquels il y a eu prélèvement d'organe pour greffe (cornée, rein, cœur, hypophyse, etc.). Celle-ci a pour but d'éliminer une maladie transmissible méconnue.

OUVRAGES DE RÉFÉRENCE CONSEILLÉS

1. W.A.D. ANDERSON, J.M. KISSANE : *Pathology* (7e Édition). Mosby, Saint-Louis, 1977.
2. F. CABANNE et J.L. BONENFANT : *Anatomie pathologique*. Maloine (Paris) et Les Presses de l'Université (Laval Quebec), 1980.
3. J.M. KISSANE : *Pathology of infancy and childhood* (2e Édition). Mosby, Saint-Louis, 1975.
4. C.A. MIMS : The pathogenesis of infections disease (2e Édition). Academic Press, Londres, New York, Paris, San Diégo, San Francisco, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, 1982.
5. S.L. ROBBINS, R.S. COTRAN : Pathologic Basis of Disease (2e Édition). Saunders, Philadelphie, Londres, Toronto, 1979.
6. R.W. RUDDON : *Cancer biology*. Oxford University Press, New York, Oxford, 1981.
7. W. St C. SYMMERS : *Systemic Pathology* (2e Édition). Churchill Livingstone, Edinbourgh, Londres, New York, 1980.

Index alphabétique des matières

A

Abcès, 19, 45, 48, 98, 166.
– amibien, 74.
– froid, 55.
Abrasion, 270.
Acanthosis nigricans, 89, 227.
Accident vasculaire cérébral, 135.
Actinomycètes, 57, 267.
Actinomycose, 69, 71.
Actinoréticulose, 218.
Addison (maladie d'), 89, 104.
Adénite, 45, 257.
– dysimmunitaire, 218.
Adénocarcinome, 192, 204, 208, 228, 235, 237, 263.
Adénofibrome du sein, 180.
Adénomatose, 183, 186, 247.
– multiple endocrinienne, 205.
Adénome, 130, 131, 183, 184, 187, 196, 205, 206, 256.
– monomorphe, 184.
– pléomorphe, 184.
Adénomyomes prostatiques, 182.
Adénosine desaminase, déficit, 92.
Adéno-virus, 64, 238, 239.
Adhérence, 98.
Aflatoxine, 243, 245, 263.
Agammaglobulinémie, 141.
Agénésie, 115, 116.
Agents opportunistes, 25, 27.
Albright (syndrome d'), 187.
Alcool, 130, 145, 146, 263.
Allergie, 29, 44, 83, 253, 267.
Altérations vasculaires fonctionnelles, 28, 29.
– – lésionnelles, 28, 29.
Alzheimer (démence sénile), 171.
Amiante, 212, 244, 250, 266, 267.
Amibes, 74, 75.
Amines vaso-actives, 35.
Amyloïde, 128, 138, 171, 172, 221.
Amyloïdose, 137.
Amylose, 20.
Anaphylaxie, 84.
Anaplasique, 209.
Anatomie pathologique, 1.
Anévrysme, 54, 85, 90, 129, 134, 157, 160, 165, 170, 273.
– rompu, 168.
Angéite, 67, 85, 88, 111, 219, 256.
– leucocytoclasique, 87, 90.
Angiomatose, 117, 187.
Angiome, 110, 115, 117, 185.
Angiomyo lipomes, 187.
Angiosarcome, 199, 244, 247.
Anguillule, 80.
Anoxie, 150, 151, 162.
– néonatale, 151.
Anthracose, 265.
Anticorps monoclonaux, 38, 42, 230.
Antienzymes, 44.
Antigène Core, 64.
– HB-S, 64.
Aplasie, 115, 268.
Apoplexie, 168.
Arneth (formule de), 16.
Arsenic, 205, 212, 243.
Artefact, 6, 10, 17, 18.
Artère ombilicale unique, 110.
Artériolosclérose, 128.
Artérite, 169.
Arthrogrypose, 115, 116.
Arthrose, 172.

Asbeste, 81.
Asbestose, 266.
Aspergillose bronchique, 71.
– cavitaire, 71.
Aspergillus, 69, 70.
– fumigatus, 54.
Associations, 117.
Asthme, 84, 90.
Astrocytomes, 185.
Ataxie télangiectasique, 89, 92, 247.
Athérome, 128, 134, 151, 157, 165, 168, 175, 261, 263.
Athérosclérose, 132.
Atopie, 42, 91.
Atrésie, 101, 113.
– des choanes, 118.
– duodénale, 121.
– du grêle, 121.
– intestinale, 117.
– de l'œsophage, 110, 118, 121.
Atrophie, 22, 41, 175, 259.
– musculaire, 62.
Autocoïdes, 35.
Autogreffes, 92.
Autolyse, 3.
– cadavérique, 16.
Avortement précoce, 106.
– spontané, 108.
– tardif, 106.
Azoospermie excrétoire, 106.
– sécrétoire, 105.

B

Bacille de Koch, 271.
Bactéricidie, 32, 56, 150, 261.
Bactérie filamenteuse, 71.
Bactériémie, 50.
Bague à chatons, 192, 193, 205.
Ballonnisation, 17.
– cellulaire, 64.
Basedow (maladie de), 89, 183.
B.C.G., 56, 92, 232, 251.
B.C. Gite, 56.
Behçet (maladie de), 90.
Béryllium, 57, 267.
Bêtafibrillose, 137.
Biermer (maladie de), 89.
Bilan d'extension, 189.
Bilharzie, 77, 111, 216.
Bilharziose, 57, 79.
Biopsie, 2, 58, 80, 93, 104, 105, 121, 123, 125, 126, 127, 128, 137, 138, 145, 147, 206, 222, 254, 256, 261, 264, 266.
Biopsie
– rectale, 78.
– vésicale, 78.
Blastème de régénération, 96.
Botriomycome, 97.
Bouillie athéromateuse, 132.
Bouin, 5.
Bourgeon charnu, 95, 97, 162.
Bourneville (sclérose tubéreuse de), 117, 187.
Bowen (maladie de), 205.
Bride, 98, 110, 260.
Bronchiolite aiguë, 64.
– oblitérante, 64.
Brossage, 63.
Brucellose, 57.
Brulés, 97, 101.
Byssinose, 267

C

C, (complément), 30, 32, 42, 86, 87.
Calcification, 14, 58, 132, 149, 150, 156.
Calcinose, 149.
– cutanée, 90.
Calcium, 134, 148.
Calcosphérite, 150.
Cancer, 42, 173.
Candida, 70.
Candidose, 69.
– muco-cutanée chronique, 91.
Capillarite, 90.
Caplan (syndrome de), 265.
Carbone, 81.
Carcinome, 188, 189, 208, 222, 224, 234, 246, 250, 252, 256, 259, 263, 266, 267.
– anaplasique, 203, 224, 227, 230, 235, 237, 245, 248.
– baso-cellulaire, 192.
– bronchiolo-alvéolaire, 193.
– bronchogénique, 192, 193, 204, 227, 228, 235, 237.
– à cellules claires, 193.
– embryonnaire, 213.
– épidermoïde, 189, 208, 223, 224, 233, 235, 237, 242, 247.
– indifférencié, 196.
– in situ, 205, 244.
– intra-épithélial, 205, 206.
– intralobulaire du sein, 205.
– intramuqueux, 205.
– lieberkühnien, 193.

Carcinome
– muco-érosif, 193.
– muco-sécrétant, 193.
– nasopharyngien, 192, 222, 224, 240, 241
– papillaire, 193, 196, 246.
– à petites cellules, 203, 224, 227, 230, 235, 237, 245, 248.
– peu différencié, 204.
– à stroma amyloïde, 196.
– transitionnel, 192.
– vésiculaire, 196.
Carcinoïde, 184, 214.
– malin, 203, 227.
Cardiomyopathie, 141, 263.
Cardiopathies congénitales non cyanogènes, 120.
Caryolyse, 16.
Caryorrhexis, 16.
Caséum, 98.
Caverne, 53, 54.
Cellule conjonctive, 13.
– dendritique, 41.
– endothéliale, 13, 28, 42, 94, 127, 154, 162, 230, 268.
– épithéliale, 11.
– épithélioïde, 39, 43, 49, 54, 55, 76, 221.
– géante, 27, 43, 49, 54, 55, 60, 63, 70, 71, 81, 82, 213, 214, 219, 221, 229.
– germinale, 215.
– hématopoïétique, 12.
– de Hodgkin, 200.
– interdigitée, 41.
– labile, 11, 94.
– de Langerhans, 39, 41.
– de Langhans, 54.
– mononucléée phagocytaire, 39.
– multinucléée (géante), 17.
– musculaire lisse, 136.
– permanente, 11, 94.
– stable, 11, 94.
– de Sternberg, 199, 200.
Cellulite, 45.
Centroblastiques, 201.
Centrocytaire, 201.
Céroïdes lipo-fuschinose, 127.
Cestode, 78.
Chagas (maladie de), 76.
Chambre de Boyden, 30.
Chancre syphilitique, 58.
Chédiak-Higashi, 33, 51, 90, 250.
Chéloïde, 95, 97.
Chimiotactisme, 30, 225.
Chlamydiae, 67.
Choc, 28, 50, 169, 253.
– cardiogénique, 151, 165, 169.
– hémorragique, 170.
– septique, 170.
Cholangiocarcinome, 196.
Cholestéatome, 179.
Chondroblastome, 185, 208.
Chondrocalcinose, 149.
Chondromatose, 186.
Chondrome, 186, 199.
Chondrosarcome, 199, 208, 221.
Chorio-amniotite, 111.
Choriocarcinome, 214, 224, 252.
Chorioépithéliome, 108, 208, 229.
Chromatolyse, 18, 62.
Chrome, 212, 243, 244.
Chromosome philadelphie, 240, 247, 248.
Churg et Strauss, (syndrome de), 90.
Cicatrice, 20, 54, 81, 82, 90, 95, 97, 98, 111, 121, 163, 201, 260
– fibreuse, 162, 166.
– hypertrophique, 97.
Cicatrisation, 96.
Circulation collatérale, 151.
Cirrhose, 100, 123, 124, 126, 129, 146, 147, 152, 256, 263.
Cluster, 239.
Coagulation intra-vésiculaire disséminée, 158.
Coaptation, 101.
Coccidioidomycose, 72.
Colite pseudo-membraneuse, 257.
Coloration, 5.
– par l'auramine, 56.
– de Fontana, 18.
– de Giemsa, 74.
– de Gram Weigert, 77.
– de Grocott, 56, 68, 77.
– de Hale, 18.
– PAS, 12, 68.
– de Perls, 18, 147.
– de Ziehl, 56, 57.
Complément, 34, 91.
Condylomatose, 186.
Condylomes, 63, 178, 179.
Congestion, 152.
Conservation tissulaire, 8.
Contraction, 37.
Corne cutanée, 205.
Corps de Councilman, 64.
– étranger, 101, 260.
– ferrugineux, 266.
– de Guarneri, 63.

Corps de Mallory, 18, 145, 146, 263.
– de Michaelis, 150.
– molluscaire, 150.
– de Negri, 62.
– de Schiller-Duval, 213.
Corticosurrénalome, 196.
Cotylédon, 108.
Crête neurale, 113.
Cristal organique, 81.
– violet, 138.
Critères de Koch, 27.
Crohn (maladie de), 58.
Cruorique (embolie), 158.
Cryoglobuline, 90.
Cryptococcus néoformans, 71.
Cuivre, 125.
Cushing (syndrome de), 183, 196, 227.
Cuti, 55.
Cystadénome, 178, 184.
Cytologie, 2, 6, 18, 262.
– d'empreinte, 2.
– exfoliatrice, 2, 206.
– par ponction, 2.
Cytomégalovirus, 64.
Cytoplasme en verre dépoli, 64.
Cytostéatonécrose, 14, 146.

D

Déficit en adénosine désaminase, 92.
– immunitaire, 27, 56, 63, 65, 66, 76, 91, 92, 93, 206, 226, 250, 257.
Déformation, 114, 117.
Degré d'une tumeur, 209.
Délétion, 248.
Démence sénile de type Alzheimer, 171.
Dépôt, 20.
– amyloïde, 20.
– fibrineux, 20.
– fibrinoïde, 20, 88.
– pigmentaire, 18.
– tophacé, 82.
Dermatite herpétiforme, 87.
Dermatomyosite, 90, 149, 227.
Dermatophytose, 69.
Détersion, 96, 97, 162.
Diapédèse, 30.
Diarrhée, 122.
– toxique, 50.
Diéthylstilboestrol, 117, 244.
Différenciation, 11, 114.
Di George (syndrome de), 91.
Diphtérie, 50.
Dissection aortique, 163.
Distomatose, 78.
Douve, 78.
Dupuytren (maladie de), 257.
Dysembryome malin, 208.
Dysgénésie gonadique, 103.
Dysgerminome, 213.
Dyshistogénèse, 115.
Dyskératose, 205.
Dysplasie, 115, 117, 184, 205, 242, 244.
– fibreuse, 187.
Dysruption, 114, 117.
Dystrophie kystique, 182

E

Ébauche embryonnaire, 114.
Écchymose, 168.
Échinococcose, 78.
Ectopie, 41, 116.
Elastose, 267.
Eczéma, 63, 92.
Ehlers-Danlos (syndrome d'), 129.
Eléphantiasis, 81.
Embol, 156, 157.
Embolie, 152, 158, 160, 165, 253.
– cruorique, 158.
– gazeuse, 158.
– graisseuse, 158.
– pulmonaire, 159, 165, 169.
Embryogénèse, 112.
Emphysème, 129.
– lobaire géant, 118.
Encéphalite, 62, 111.
– herpétique, 65.
– spongiforme, 66.
Endartérite fibreuse, 93.
Endométriose, 105, 219.
Endométrite, 105.
Endothélium, 135, 153, 157.
Endotoxine, 43.
Entérocolite aiguë, 121.
Entéropathie vasculaire, 100, 121.
Épidermodysplasie verruciforme, 63, 242.
Épistaxis, 168.
Épithéliomas, 208.
Époxyde, 243.
Érythème polymorphe, 256.
Érythroblastopénie, 92.
Érythroblastose, 110.
– fœtale, 110.
Escarre, 101.

Escherichia coli, 122.
Étoiles de fibrine, 93.
Examen extemporané, 7.
Exostose multiple, 205.
Exotoxine, 43.
Exsudat, 29, 153, 221, 224.
– alvéolaire en nid d'abeille, 77.

F

Fasciite avec éosinophilie, 90.
– nodulaire, 185, 219.
Fer, 124, 146.
Fertilité, 122.
Fibroadénomatose biliaire, 184.
Fibromatose congénitale, 219.
Fibrome, 184, 187.
– non ossifiant, 185.
– de Reye, 184, 186.
Fibrosarcomes, 196.
Fibrose, 20, 81, 93, 98, 100, 101, 124, 130, 158, 257, 259, 261, 262, 266, 267.
– kystique du pancréas, 122.
– en pont, 65.
Fibroxanthome atypique, 219.
Filaire, 153.
Filament, 68, 70.
Filariose, 81.
Fistulisation, 96.
Fixateur additif, 5.
– dénaturant, 5.
Fixation, 5.
Fœtopathie, 76, 101.
Fœtus, 114.
– in fœtu, 215.
Foie cardiaque, 152.
Follicules tuberculoïdes, 224.
Formol, 5, 7, 22.
Formule d'Arneth, 16.
Fracture, 97.
Frottis, 205.
Funiculite, 111

G

Gammapathie monoclonale, 140.
Ganglioneuro-blastome, 203.
Ganglioneurome, 185, 203, 252.
Gangliosidose, 127.
Gangrène gazeuse, 43.
– sèche, 152.
Gardner (syndrome de), 247.
Gaucher (maladie de), 127.
Gènemyc, 240.
– onc, 238, 240.
– src, 238, 240.
Giardia lamblia, 77.
Glioblastome, 202.
Gliome, 230.
Globi, 57.
Glomérulonéphrite, 85, 86, 89, 256.
Glomérulosclérose, 128.
Glutaraldéhyde, 5, 8.
Glycogénose, 125.
Goitre, 131, 182.
Gomme syphilitique, 58.
Gonadoblastome, 214.
Gonocoque, 104.
Goodpasture (syndrome de), 42, 86.
Goutte, 82.
Grade d'une tumeur, 209.
Granulomatose lymphomatoïde, 219.
– de Wegener, 219.
Granulome à corps étranger, 263.
– plasmocytaire, 216.
– silicotique, 81.
Greffe, 92, 215, 220, 226, 231, 232, 261, 273.
– cardiaque, 93.
– cutanée, 93.
– rénale, 93.
Grippe, 63.
Grossesse ectopique, 107.
– extra-utérine.
Guérison, 98.
G.V.H., 93, 261.

H

Hamartochondrome, 186.
Hamartofibrome, 186.
Hamartome, 115, 178, 186.
Hémangioblastome, 227.
Hémangiome, 185.
Hémarthrose, 169.
Hématéine éosine safran, 6.
Hématome, 168, 253, 273.
– cérébral, 165.
– rétroplacentaire, 108.
Hématosalpinx, 108, 109.
Hématosarcome, 188, 206.
Hémochromatose, 124, 145, 146, 147, 257.
Hémodyalisé, 64.
Hémoptysie, 168.
Hémorragie, 151, 166, 167, 168, 254, 273.

Hémorragie digestive, 168.
– externe, 167.
– interne, 168.
– méningée, 122.
– pulmonaire, 64, 118.
Hémosidérine, 156, 169.
Hémosidérose, 124, 148.
Hépatite, 19, 146, 240, 242, 256, 261.
– cholestatique, 64.
– chronique, 65.
– herpétique, 65.
– virale, 64.
Hépatoblastome, 203, 208, 242.
Hépatocarcinome, 65, 196, 242.
Hépatome, 123, 208, 228.
Hermaphrodisme, 131.
Hernie diaphragmatique, 118.
Herpès, 65, 111, 112, 238, 239, 240, 241.
– circiné, 69.
– génital, 65.
– marginé de Hébra, 69.
Hétérogreffe, 92.
Hétérotopie, 115.
Hexagone de Willis, 151, 165, 273.
Hirschsprung (maladie de), 9, 115, 121.
Histiocytofibrome, 184.
Histiocytome malin, 196.
Histiocytose, 224.
– maligne, 202.
Histochimie, 7, 125.
Histoenzymologie, 7, 125.
Histologie, 18.
Histoplasma capsulatum, 270.
Histoplasmose, 57, 72.
H.L.A., 93.
Hodgkin (maladie de), 33, 141, 206, 221, 224, 240.
Holt Oram (syndrome de), 114.
Homosexuel, 64, 92.
Huile rouge, 143.
Hyalin, 20, 118, 259, 266.
Hyalinisation, 259.
Hybridation moléculaire, 65.
Hydramnios, 110, 219.
Hydrosalpinx, 104.
Hyperacanthose, 178.
Hyperkératose, 178, 205.
Hyperhémie, 152.
Hyperpapillomatose, 178.
Hyperparathyroïdie, 130, 261.
Hyperplasie, 23, 108, 115, 130, 182, 183, 267.
Hyperplasie adénomateuse, 182.
– compensatrice, 101.
– congénitale des surrénales, 182.
– simple, 101.
Hypersensibilité, 256, 257.
Hypertension artérielle pulmonaire, 121, 152, 160.
Hypertrophie, 22, 115.
Hyphe, 68.
Hypogammaglobulinémie, 91, 92.
Hypoplasie, 23, 115, 116, 120.
Hypostase, 271.
Hypotrophie, 115.
Hypoxie, 120, 150, 263.

I

Iatrogène, 80, 92, 158.
Idiotie amaurotique, 127.
IgA, 25, 26, 37, 42, 87, 88, 91, 105, 168, 202, 241, 262, 267.
Iléus, 121.
Immuncomplexe, 20, 42, 44, 84, 86, 87, 88.
Immunité cellulaire, 38.
– humorale, 37.
Immunocytochimie, 7, 13, 18, 41, 199, 229, 242.
Immunodépression, 80.
Immunodéprimé, 70, 72, 76.
Imperforation anale, 110, 121.
Incision, 270.
Inclusion cellulaire, 60.
– cytomégalique, 66, 77, 92, 111, 112.
– intranucléaire, 63, 66.
Index de marquage, 237.
Infarcissement, 93, 168.
Infarctus, 100, 151, 160, 250.
– blanc, 160, 165, 166.
– hépatique, 167.
– mésentérique, 166.
– du myocarde, 19, 100, 135, 157, 160, 162, 169, 254.
– osseux, 167.
– pulmonaire, 165.
– rénal, 166, 169.
– rouge, 160.
– splénique, 167.
Infection opportuniste, 92, 257, 261.
Infertilité, 103.
– anovulatoire, 103.
– ovulaire, 104.
Inflammation, 27.
Inhalation de liquide amniotique, 118.

Inhibition de contact, 231.
Inondation ventriculaire, 122.
Interféron, 38, 61, 63.
Intradermo-réaction, 55.
Ischémie, 150, 261, 262.
Isogreffe, 92.

K

Kahler (maladie de), 141.
Kala-Azar, 74.
Kaposi (maladie de), 199.
Kératoacanthome, 218.
Kératose, 267.
– actinique, 205.
– solaire, 205.
Kimmelstiel-Wilson (glomérulosclérose nodulaire de), 128.
Kimura (maladie de), 218.
Kinine, 34.
Klinefelter (syndrome de), 105.
Koïlocyte, 63, 179.
Koplik (signe de), 63.
Korsakoff (syndrome de), 130.
Kwashiokor, 145.
Kweim (test de), 58.
Kyste, 17, 110, 178, 182, 183, 184, 186, 214.
– anévrysmal, 185.
– branchial, 115.
– épidermique, 179.
– hydatique, 78.
– malformatif, 179.
– pilonidal, 179.
– sébacé, 179.
– thyréoglosse, 115

L

Lacération, 270.
Langer (lignes de), 97.
Larva migrans (syndrome de), 80.
Lavage alvéolaire, 63, 77.
Légionellose, 48.
Léiomyome, 105.
– utérin, 180, 186.
Léiomyosarcome, 197.
Leishmanie, 72.
Leishmaniose, 74.
Lentigo, 171.
Lèpre, 141.
Leptospirose, 59.
Lésion primitive, 19.
– secondaire, 20.
Leucémie, 240, 246, 248, 268.
– aiguë lymphoblastique, 204.
– lymphoïde chronique, 204.
– myéloïde chronique, 240, 247, 248, 249.
Leucose, 50, 189, 206, 222, 238, 240, 257, 259.
– aiguë lymphoblastique, 228.
– – myéloblastique, 240.
– lymphoïde chronique, 246.
– myéloïde chronique, 204, 246.
Leukotriène, 30, 35.
Levure, 68, 70, 71.
Lignes de Langer, 97.
Lipofuschine, 172, 261.
Lipomatose, 186.
Lipome, 129, 185, 206.
Liposarcome, 197.
Listérie, 111, 112.
Lithiase urique, 82.
Lupus érythémateux aigu disséminé, 42, 84, 85, 87, 88, 89, 90.
Lyell (syndrome de), 256.
Lymphadénite angio-immunoblastique, 205, 218.
Lymphangiomatose, 187.
Lymphangiome, 185.
Lymphangiomyomatose, 187.
Lymphocytome cutané bénin, 218.
Lymphokine, 36.
Lymphome, 141, 204, 205, 208, 218, 222, 228, 230, 238, 241, 246, 247, 248, 250, 258.
– de Burkitt, 86, 201, 239, 241, 248.
– hodgkinien, 199.
– méditerranéen, 202.
– non hodgkinien, 201, 206.
– T pseudo-hodgkinien, 200.
Lymphosarcome, 235.

M

Macroglobulinémie de Waldenström, 141, 202.
Macrophage, 31, 32, 39, 44, 51, 56, 87, 96, 100, 143, 233, 250.
Mal de Pott, 55.
Maladie
– autoimmune, 87, 91, 173.
– des chaines lourdes, 141, 202.
– granulomateuse familiale, 33, 50, 71, 91.
– des membranes hyalines, 118.
– pemphigoïde bulleuse, 87.

Maladie polykystique, 184.
– du sommeil, 76.
– thrombo-embolique, 159, 165.
– veino-occlusive, 256.
Malakoplasie, 150.
Malformation, 114, 118.
– kystique adénomatoïde, 118.
Malignité limitée, 206.
Malposition, 116.
Marfan (syndrome de), 115, 117, 129.
Margination, 30.
Marqueur tumoral, 228.
Mastocyte, 39, 42, 83.
Mastose, 182.
Maturation, 11.
Médiacalcose, 149.
Médulloblastome, 202.
Mégacôlon, 76.
Mélanome, 208, 221, 222, 226, 247, 251, 252, 267.
– malin, 203, 204.
Mélanose colique, 257.
Mélioïdose, 57.
Membranes hyalines, 50, 64, 259.
Méningiome, 185, 249.
Méningite, 54, 62, 122.
Méningo-encéphalite, 72.
Mésenchynome, 196.
Mésothéliome, 9, 204, 244, 266.
– malin, 199.
Métamorphisme, 23.
Métaplasie, 23, 205, 244, 261.
– idrosadénoïde, 182.
Métastase, 19, 110, 188, 192, 202, 204, 209, 213, 214, 221, 227, 235, 236, 249, 252.

Méthode stathmocinétique, 236.
Microanévrysme, 128.
Microangiopathie diabétique, 128.
Microphage, 31.
Microscopie électronique, 8.
Microthrombose, 93.
Miliaire, 51, 53, 54.
Môle hydatiforme, 108, 229.
Molluscum contagiosum, 62, 179.
Mongolisme, 117, 247.
Mononucléose infectieuse, 241.
Monstruosité nucléaire, 178.
Mort subite du nouveau-né, 122.
Mucose, 121.
Mucolipidose, 127.
Mucopolysaccharidose, 117, 126.
Mucoviscidose, 121.
Mycétome, (pied de Madura), 71.
Mycobactérium, 51, 56, 57.
Mycoplasme, 26, 67, 111.
Mycose, 21, 111.
Myélome, 141, 202, 229, 254.
Myofibroblaste, 13, 94, 216, 219.
Mycosis fongoïde, 201.
Myosite ossifiante, 117, 185, 219.
Myxoïde, 20.
Myxovirus, 26.

N

Naesidioblastome, 184, 196.
Naevocarcinome, 203.
Naevomatose basocellulaire, 247.
Naevus sébacé, 179.
– verruqueux, 179.
Nécrose, 3, 19, 50, 56, 82, 93, 111, 149, 151, 152, 221, 229, 256, 259, 265, 268, 270, 271.
– acidophile, 64.
– caséeuse, 14, 15, 51.
– cellulaire, 64.
– coagulation, 160.
– corticale rénale, 167.
– fibrinoïde, 90.
– hémorragique, 160, 166.
– ischémique, 14, 15, 160, 162.
– lipidique, 14.
– de liquéfaction, 14.
– massive, 64.
– papillaire, 256.
– en pont, 64.
– tissulaire, 14.
Nématodes, 80.
Néoplasie endocrine multiple, 131.
Néphroblastome, 203, 208, 248.
Néphrogénèse, 101.
Néphrome mésoblastique, 219.
Neurinome, 185, 205.
Neuroblastome, 203, 252.
Neurocristopathie, 187.
Neurofibrome, 185, 187, 205.
Neutropénie cyclique, 90.
Névrome, 98, 187.
Nezelof (syndrome de), 92.
Nickel, 243, 263.
Nidus, 185.
– plaquettaire, 156.
Niemen-Pick (maladie de), 127.
Nitrosamine, 245.
Nocardiose, 71.
Nodule des chanteurs, 216.
– chaud thyroïdien, 183.

Nodule de régénération, 100.
– rhumatoïde, 88, 265.
– sclérohyalin, 264, 266.
Noyau sable, 64.
– en verre dépoli, 196.
– vitreux, 64.

O

Oedème, 153.
– angioneurotique, 42, 84, 91.
– hémodynamique, 153.
– lésionnel, 153.
– de Quincke, 91, 153.
OKT, anticorps monoclonaux, 38, 42, 230.
Oligoamnios, 110.
Oligo-élément, 130.
Oligohydramnios, 115, 116.
Onchocercose, 81.
Oncocytaire, 17.
Oncogène (virus), 238.
Ontogénèse, 112.
Onychomycose, 69.
Orcéine acide, 64.
Orchite granulomateuse, 106.
Organogénèse, 114.
Organoïde, 178, 192.
Ornithose, 67.
Ossification enchondrale, 97.
– membraneuse, 130.
– périostée, 97.
Ostéite, 98.
Ostéoblastome, 185, 208.
Ostéochondrome, 185.
Ostéodystrophie, 261.
Ostéogénèse imparfaite, 115, 129.
Ostéoïde, 97.
Ostéomalacie, 130.
Ostéome, 206.
– ostéoïde, 185.
Ostéomyélite, 218.
Ostéoporose, 171, 175.
Ostéosarcome, 199, 208, 223, 224, 235.
Oxalose, 82.
Oxyure, 80.

P

Paget (maladie de), 199.
Pain à cacheter, 100.
Palissade, 185.
Paludisme, 74.
Panaris, 45.
Pancréas accessoire, 115.
Pan-encéphalite sclérosante, 66.
Papillome, 178, 179, 186, 206.
– inversé, 178.
– verruqueux, 179.
Papova, 238, 239, 242.
Papulomatose lymphomatoïde, 218.
Parage, 96.
Parkinson (maladie de), 171.
Particule virale de type C, 238, 240.
Pasteurelle, 49.
Peace meal necrosis, 65.
Péliose, 256.
Pemphigus, 87.
Périartérite noueuse, 87, 90.
Perionyxis, 70.
Pétéchie, 168, 170.
Peutz-Jeghers (syndrome de), 180.
Phacomatose, 187.
Phagocytes mononucléés (système des), 17, 19, 32, 55, 143, 147, 148, 202, 246, 250.
Phagocytose, 31, 32, 261.
Phéochromocytome, 185, 187, 205.
Phlébite, 153, 157, 159, 227.
Phlegmon, 45.
Physaliphore, 199.
Pièce opératoire, 3.
Pied de Madura, 71.
Piqûre d'insecte, 216.
Pilomatrixome, 218.
Placenta abruptio, 108.
– accreta, 108.
– marginé, 110.
– praevia, 108.
Plaie, 270.
Plaque fibreuse, 134.
– pleurale, 266.
Plasmocytome, 202.
Plasmodium, 74, 111.
Pneumoblastome, 203.
Pneumocomiose, 263.
Pneumocystis carinii, 64, 75, 76, 92.
Pneumonie, 122.
Poliomyélite, 62.
Polyadénome, 180.
Polyarthrite rhumatoïde, 33, 42, 84, 88, 89, 141, 265.
Polyembryome, 214.
Polynucléaire éosinophile, 31, 36, 39, 42, 70, 71, 77, 80, 81, 83, 84, 92, 93, 200, 216, 218, 257, 261.
Polype, 178, 180.
– de l'endomètre, 180.
– hamartomateux, 180.

Polypose colique, 186.
— — familiale, 117, 180, 204, 247.
— juvénile, 180.
Ponction, 93.
Poumon de fermier, 57.
Prélèvements autopsiques, 3.
Prématuré, 118.
Primoinfection herpétique, 65.
— à toxoplasme, 76.
— tuberculeuse, 51, 270.
Progeria, 175.
Prostaglandine, 35.
Protéine A A, 138, 140.
— AL, 140.
Protéinose alvéolaire, 265.
Protéinurie de Bence Jones, 140.
Prothèse, 100.
Protozoaire, 73.
Psammome, 150.
Pseudarthrose, 95, 98.
Pseudocarcinome, 218.
Pseudofoie cardiaque, 170.
Pseudogoutte, 82.
Pseudohermaphrodisme, 131.
Pseudo-kyste, 184.
Pseudolymphome, 218.
Pseudopolype inflammatoire, 216.
— juvénile, 216.
Pseudosarcome, 219.
Pseudotumeur, 177, 216.
— inflammatoire, 216.
Pseudo-végétal, 17.
Pseudo-xanthome élastique, 129.
Purpura, 168.
Pus, 47, 48.
PVP, 123.
Pycnose, 14.
Pyocyte, 48.
Pyogène, 45.
Pyrophosphate, 82, 149.

R

Rachitisme, 130.
Radiation, 117.
Radiodermite, 246, 259.
Rage, 62.
Ramollissement cérébral, 165.
Raynaud (syndrome de), 90, 152.
Réaction à corps étranger, 82, 179, 218, 221.
— du greffon contre l'hôte, 93, 261.
— immunitaire, classification, 42.
Recklinghausen (maladie de), 117, 187, 205.
Rectocolite, 216.
Régénération, 94, 98.
Reiter (syndrome de), 90.
Rejet, 92, 93, 261, 262.
Réparation, 94.
Restitutio ad integrum, 98.
Rétention placentaire, 108.
Rétinoblastome, 203, 240, 247, 248.
Rétrovirus, 238, 240.
Reye (syndrome de), 123, 145.
Rhabdomyome, 187.
Rhabdomyosarcome, 197, 230.
Rhinite allergique, 84.
Rhinosporidiose, 72.
Rhume des foins, 84.
Rickettsie, 67.
Rotavirus, 64.
Rouge Congo, 138.
Rubéole, 65, 111, 114, 117.
Rougeole, 63.
Rupture cardiaque, 168, 169.
— myocardique, 105.
— rénale, 262.

S

Sac vitellin, 107, 228.
Salmonelle, 49.
Salpingite, 104.
Sarcoïdose, 58, 100.
Sarcome, 188, 206, 208, 221, 224, 233, 238, 239, 259.
— alvéolaire, 197.
— à cellules épithélioïdes, 196.
— embryonnaire, 197, 203, 230.
— d'Ewing, 199.
Satellitose, 93.
Schistosome, 77, 78.
Schwannome, 185, 205.
Schwannosarcome, 205.
Sclérodermie, 90, 149.
Sclérose, 20, 54, 98, 100, 200, 221.
— tubéreuse de Bourneville, 117, 187.
Scolex, 78.
Score, 58.
Séminome, 208, 213, 224, 229.
Septa, 68.
Septicémie, 50, 122, 170.
Septicopyohémie, 50.
Séquelle, 100.
Séquence, 116.
Sézary (syndrome de), 201.
Sharp (syndrome de), 90.
Shigelle, 49.

Shulman (syndrome de), 90.
S.I.D.A. 92.
Sidérose, 267.
Silicone, 100, 124, 260.
Silicose, 100, 264.
Sjögren (syndrome de), 218.
Sonde, 65, 237, 239, 240.
Spermogramme, 105.
Spina bifida, 214.
Spore, 68.
Squirrhe, 221.
Staphylocoque, 122.
Stase,152.
Stéatose, 17, 123, 126, 143, 144, 146, 152, 256, 263.
Stein-Leventhal (syndrome de), 104.
Sténose, 100, 121, 156.
Stérile, 122.
Stérilité, 55, 103.
Stéroïde, 144, 243, 256.
Streptocoque, 111, 122.
Strie lipidique, 134.
Stroma, 220, 225, 258.
Sturge Weber (syndrome de), 187.
Substance P, 138.
Suppuration chronique, 141.
Sycosis, 69.
Syndrome, 117.
– adréno-génital, 131.
– de cutis laxa, 129.
– malformatif, 117.
Synéchie, 104, 105.
Synoviosarcome, 199.
Synovite proliférante (pannus), 88.
Syphilis, 58.

T

Tabac, 212, 246, 250, 266.
Tache café au lait, 187, 205.
Tamponnade, 169.
Tangier (maladie de), 129.
Temps de doublement, 235.
Tératogène, 258.
Tératogenèse, 65.
Tératome, 214, 215, 235.
– malin, 208.
Thalidomide, 114, 117, 258.
Thioflavine T, 138.
Thrombose, 50, 137, 152, 153, 159, 162, 253, 259, 260, 261.
– artérielle, 157.
– oblitérante, 156.
– pariétale, 156.
– veineuse, 157.
Thrombus blanc, 154.
– rouge, 156.
Thymome, 92, 227.
Thyroïdite de Hashimoto, 89.
Tissu de granulation, 97.
T.N.M., 209.
Tophus, 82.
Torulose, 71.
Tourniole, 45.
Toxidermie bulleuse, 256.
Toxine, 26, 29, 43, 50.
Toxique, 82, 153, 254, 256, 260, 273.
– iatrogène, 105.
– médicamenteux, 90.
Toxoplasme, 72, 76, 109, 111, 112, 117.
Translocation, 248.
Transmission héréditaire, 247.
– horizontale, 238.
– verticale, 238, 240.
Transposition des gros vaisseaux, 121.
Transsudat, 153.
Traumatisme obstétrical, 122.
Treponema pallidum, 58, 111, 112.
Trichine, 80.
Trichoépithéliome, 247.
Trichomonas, 21.
– vaginalis, 77.
Trichrome de Masson, 6.
Trophoblaste, 107, 110, 214, 229, 233.
Trypanosome, 111.
Trypanosomiase, 76.
Tuberculome, 53.
Tuberculose, 19, 42, 51, 53, 100, 102, 104, 105, 141, 218.
Tubulonéphrite interstitielle, 59, 254, 256, 260, 262.
Tumeur amyloïde, 142.
– bénigne, 177.
– blanche, 55.
– à cellules granuleuses, 185.
– cérébrale, 202.
– embryonnaire, 202.
– germinale, 203, 208, 212, 222, 224.
– de la granulosa, 136.
– liquide, 189.
– maligne, 177.
– mixte, 184.
– papillaire, 192, 205.
– du sac vitellin, 213, 214, 228.
– solide, 189.
– sudorale, 179.
Turner (syndrome de), 104.

Tuberculoïde, 43, 57, 72, 77, 78, 106, 112, 267.

U

Ulcération, 100, 152.
Ulcère, 100, 131, 168, 170, 187, 257.
Urate, 82.
Urticaire, 42, 84, 256

V

Vaccine, 63.
Varice, 152, 158.
Varicelle, 63, 65.
Varicocèle, 106, 152.
Variole, 63.
Vascularite, 87, 90, 157, 168.
Végétations vénériennes, 179.
Verner-Morrison (syndrome de), 184.
Verrue, 62, 63, 179, 186.
— séborrhéique, 171, 179.
Vibice, 168.
Villite, 111, 112.
Virus, 16, 22, 43, 59, 111, 145, 232, 238, 250, 251.
— assemblage, 59.
— Ebstein Barr, 240, 241.
— Papova, 179, 186.
— pénétration, 59.
— relargage, 59.
— replication, 59.
— syncitio-respiratoire, 64.
Vomique, 48.
Von Hippel Lindau (syndrome de), 187.

W

Waldenström (macroglobulinémie de), 141, 202.
Wallenberg (syndrome de), 160.
Wegener (maladie de), 90.
Werner (syndrome de), 175.
Wernicke (syndrome de), 130.
Wilson (maladie de), 124.
Wiskott Aldrich (syndrome de), 92.
Wolman (maladie de), 129.

X

Xanthomes, 129.
Xanthogranulome pulmonaire, 216, 217.
Xeroderma pigmentosum, 204, 243, 247.

Y

Yersinose, 49.
Yolk-sac, 213, 228.

Z

Zellweger (syndrome de), 117.
Zona, 65.
Zollinger Ellison (syndrome de), 184.

MASSON Éditeur
120, bd St-Germain 75280 Paris cédex 06
Dépôt légal : Septembre 1984

Imprimé en France

Imprimerie de l'Indépendant
53200 Château-Gontier